

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICA APLICADA



ONDAS VIAJERAS EN MODELOS SDS (SPIKE DIFFUSE SPIKE) DE PROPAGACIÓN DE
IMPULSOS NERVIOSOS

Sofía Díez Antón

Trabajo Fin de Grado

Dirigido por: Ana Carpio

Madrid, 2019

ONDAS VIAJERAS EN MODELOS SDS (SPIKE DIFFUSE SPIKE) DE PROPAGACIÓN DE IMPULSOS NERVIOSOS

Sofía Díez Antón

Madrid, 2019

Resumen

En este trabajo se estudian dos casos de propagación de impulsos nerviosos: el continuo y el discreto. En ambos casos aparecen ciertas ecuaciones diferenciales en derivadas parciales necesarias para resolverlos, y para poder formular y expresar ondas viajeras en problemas biológicos. Además, ayudan al estudio del comportamiento de las espinas dendríticas de las neuronas y los nervios mielinados.

Para ello, estudiamos a fondo el modelo Hodgkin-Huxley, el método del disparo, así como el fallo de propagación de los impulsos nerviosos y el papel que juegan los sistemas de reacción-difusión.

Se da una versión generalizada del modelo SDS y analizamos brevemente las equivalencias formales entre estos resultados.

Palabras clave: propagación de impulsos nerviosos, fallo de propagación, nervios mielinados, ondas viajeras, trenes de onda, espinas dendríticas, ecuaciones diferenciales en derivadas parciales, la ecuación biestable, ecuaciones FitzHugh-Nagumo, modelos SDS Spike-diffuse-spike, sistemas de reacción-difusión, modelo Hodgkin-Huxley, método del disparo.

Abstract

In this paper, two cases of nervous impulses propagation are studied: the continuous and the discrete. In both cases appear certain differential equations in partial derivatives, which are needed to solve the cases and to formulate and express traveling waves in biological problems. In addition, these differential equations help the study of the behavior of the neurons dendritic spines and the myelinated nerves.

To do so, we study in depth the Hodgkin-Huxley model, the firing method, as well as the failure of propagation of nerve impulses and the role played by the reaction-diffusion systems.

A generalized version of the SDS model is given and we analyze briefly the formal equivalences between these results.

Keywords: nervous impulse propagation, propagation failure, myelinated nerves, traveling waves, wave trains, dendritic spines, differential equations in partial derivatives, the bistable equation, FitzHugh-Nagumo equations, SDS Spike-diffuse-spike models, reaction-diffusion systems, Hodgkin-Huxley model, firing method.

Índice

1. Introducción	1
2. El caso continuo	4
2.1. Frentes viajeros	4
2.2. Pulsos viajeros	8
2.2.1. Las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo.	8
2.2.2. Primer enfoque: Un modelo lineal a trozos.	9
2.2.3. Segundo enfoque: Teoría de perturbación singular.	12
2.2.4. Tercer enfoque: Las ecuaciones de Hodgkin-Huxley.	16
2.3. Trenes de onda periódica	18
3. El caso discreto	20
3.1. Introducción	20
3.2. La ecuación de Nagumo discreta.	22
3.3. Mielinación. La ecuación biestable discreta	23
3.4. Construcción asintótica de pulsos	25
3.5. Fracaso en la propagación	28
4. Método del disparo	31
4.1. El modelo	31
4.2. Límite continuo	32
4.3. Límite discreto	37
4.4. Estructuras dendríticas ramificadas	41
5. Conclusión	43
Apéndice A: Pulso singular, caso II	44
Apéndice B: Pulso doble, caso II	44
Apéndice C: Onda periódica, caso II	44
Apéndice D: teoría cinemática	45
Agradecimientos	46
Referencias	47

1. Introducción

Este Trabajo Fin de Grado tratará de impulsos nerviosos, nervios y ondas viajeras. Debemos primero dar unas definiciones.

Los nervios son estructuras conductoras de impulsos nerviosos (o señales nerviosas) situadas fuera del sistema nervioso central.

El sistema nervioso es una red compleja de estructuras especializadas (encéfalo, médula espinal y nervios) que tienen como misión controlar y regular el funcionamiento de los diversos órganos y sistemas, coordinando su interrelación y la relación del organismo con el medio externo. El sistema nervioso está organizado para detectar cambios en el medio interno y externo, evaluar esta información y responder a través de ocasionar cambios en músculos o glándulas.

Las neuronas son las células que constituyen la unidad fundamental básica del sistema nervioso, se encuentran conectadas entre sí de manera compleja y tienen la propiedad de generar, propagar, codificar y conducir señales.

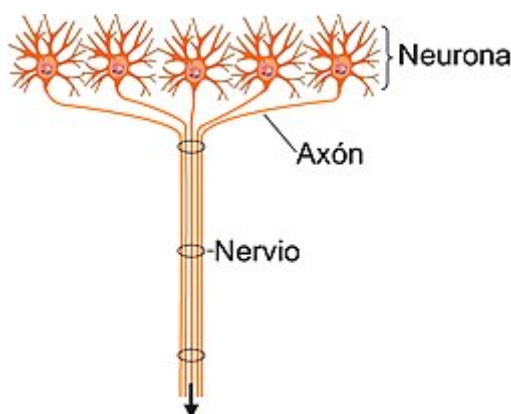


Figura 1: Formación de un nervio a partir de los axones de varias neuronas. Imagen tomada de Google.com.

En este trabajo estudiaremos en profundidad las ondas viajeras. Tienen una gran relevancia al ser las transmisoras de los impulsos nerviosos. Existen ondas viajeras en sistemas excitables (nerviosos), que actúan como un modelo de propagación de un potencial de acción a lo largo de un axón de un nervio. Gracias a las ondas viajeras y los sistemas excitables podemos realizar infinidad de tareas. Bien es conocido lo que le ocurre a un ser humano cuando sus nervios y neuronas no funcionan correctamente, o los impulsos no se transmiten como debería. Enfermedades relacionadas con estos casos serían Parkinson, temblores generales, esclerosis, esquizofrenia, autismo, parálisis muscular, tetraplejía, entre muchos otros. También, podemos decir que "Una onda viajera es una solución que viaja a velocidad constante con forma fija" (en [1]).

Otras definiciones de ondas viajeras las podemos encontrar en [2]: "Para una cuerda infinita con desplazamiento y velocidad iniciales dados, la solución de d'Alembert proporciona ondas viajeras." "Cuando una membrana excitable es incorporada en una ecuación no lineal, puede crecer hasta unas ondas viajeras de excitación eléctrica" (en [1]).

Repasaremos ampliamente los métodos que se han desarrollado a lo largo de la historia para entender el comportamiento de las ondas viajeras, su propagación y su estructura.

Comenzaremos por los sistemas continuos dado su simplicidad, y por ser el primero descubierto en la naturaleza. Lo trataremos en el capítulo 2 **El caso continuo**, basándonos en el libro [1] de Keener. Aquí desglosaremos los dos tipos de onda viajera y daremos sus ecuaciones. Son los frentes viajeros,

$$\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + f(V),$$

una versión especial de la ecuación de cable, y los pulsos viajeros.

En el caso de los pulsos viajeros, se dan tres enfoques para encontrarlos en sistemas excitables. Hablaremos de las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo

$$\epsilon \frac{\partial v}{\partial t} = \epsilon^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, w),$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w)$$

y Hodgkin-Huxley

$$\tau_m \frac{\partial v}{\partial t} = \lambda_m^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, m, n, h),$$

$$\frac{\partial w}{\partial t} = \alpha_w(v)(1 - w) - \beta_w(v)w.$$

Explicaremos los trenes de onda periódica y de nuevo hablaremos de FitzHugh-Nagumo, en este caso de sus ecuaciones lineales a trozos

$$f(v, w) = H(v - \alpha) - v - w,$$

$$g(v, w) = v.$$

Intentaremos ilustrarlo con imágenes y tablas.

Más tarde, trataremos los sistemas discretos (basándonos en [3] y [4]), que son las ecuaciones que realmente aparecen en los nervios de los seres vivos. Lo veremos en el capítulo 3 **El caso discreto**. Hablaremos de la ecuación discreta de Nagumo,

$$\frac{du_n}{ds} = d(u_{n+1} - 2u_n + u_{n-1}) + u_n(2 - u_n)(u_n - a) - w,$$

y de la ecuación biestable, llamada así por tener dos puntos de descanso estables. La ecuación biestable discreta es el sistema de ecuaciones

$$\frac{dV_n}{d\tau} = f(V_n) + D(V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1}),$$

donde $f(V)$ tiene la típica forma biestable, como por ejemplo, para $0 < \alpha < 1$

$$f(V) = aV(V - 1)(\alpha - V)$$

o

$$f(V) = -V + H(V - \alpha).$$

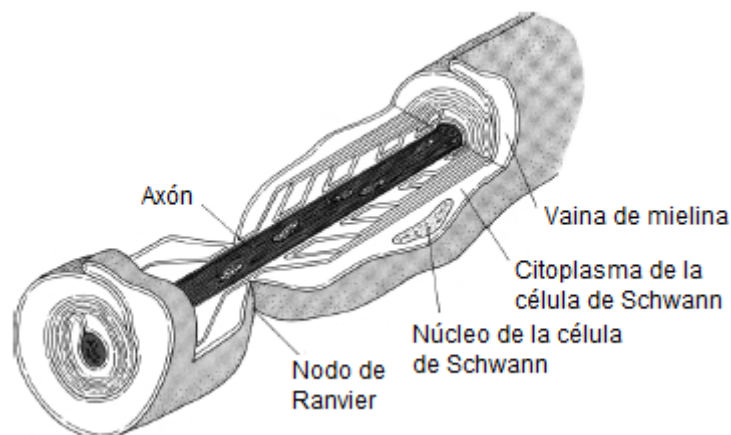


Figura 2: Diagrama esquemático de una vaina de mielina. Imagen tomada de [1].

Hablaremos de la mielina (ver figura 2), un material lípido que recubre las fibras de los nervios y que afecta en su comportamiento. Por ejemplo, la propagación a lo largo de una fibra con mielina es más rápida que la fibra sin mielina.

Por tanto, discutiremos en qué condiciones deja de propagarse la onda viajera, lo que se conoce como **fallo de propagación**. Haremos una interesante construcción asintótica de pulsos, y daremos ejemplos de cómo afectan los valores de los parámetros a la velocidad de la onda y muchas otras características.

Por último estudiaremos a fondo el **Método de disparo** en el capítulo 4. Para ello utilizamos el artículo [5]. Hablaremos del modelo, tanto para el caso continuo como para el discreto, y comentaremos sus diferencias. Terminamos explicando las estructuras dendríticas ramificadas, su forma y transmisión de la onda. Están añadidas imágenes muy gráficas y explicativas.

El capítulo 5 lo dedicaremos a una breve **conclusión** del trabajo e ideas generales.

Al final de este trabajo están incluidos cuatro **apéndices** con detalles técnicos que pueden consultarse de forma opcional. Así como las **referencias** a los artículos y libros consultados.

2. El caso continuo

Como se dijo anteriormente, los dos tipos más importantes de ondas viajeras excitables son dos: los frentes viajeros, con forma de cascada, (delante de la onda, la onda variable está en un valor bajo, y detrás de ella en un valor alto), y los pulsos viajeros, con forma de montaña (con el mismo valor bajo a ambos lados de la onda).

Su principal diferencia es esta: en el frente viajero no hay recuperación o la recuperación es estática, mientras que en el pulso sí.

Estudiaremos ambos tipos basándonos en [1].

2.1. Frentes viajeros

Debemos hablar de la ecuación biestable, llamada así porque tiene dos puntos de descanso estables. Es una versión especial de la ecuación de cable

$$\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + f(V, T)$$

conocida como

$$\frac{\partial V}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + f(V),$$

donde $f(V)$ tiene tres ceros en 0, α y 1, donde $0 < \alpha < 1$. El valor $V = 0$ y $V = 1$ son soluciones estables fijas de la EDO

$$\frac{\partial V}{\partial t} = f(V).$$

La variable V puede necesitar ser reescalada así que 0 y 1 son ceros de $f(V)$.

Llamamos solución de onda viajera a una traslación invariante de la solución de

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + f(V)$$

que proporciona una transición entre dos estados estables de descanso (ceros de la función no lineal $f(V)$) y viaja con velocidad constante. En particular, si la onda viajera tiene la forma de un frente viajero, proporciona una transición entre dos ceros diferentes de f . Por esto, buscamos una solución de

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + f(V)$$

en la forma

$$V(x, t) = U(x + ct) = U(\xi)$$

para algún valor de c , aún por determinar. La nueva variable ξ , llamada variable de onda viajera, tiene la propiedad que valores fijos se mueven en el espacio-tiempo con velocidad constante c . Cuando se escribe como una función de ξ , la onda aparece de forma permanente. Sustituyendo

$$V(x, t) = U(x + ct) = U(\xi)$$

en

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + f(V)$$

puede verse que una solución de onda viajera debe satisfacer

$$U_{\xi\xi} - cU_{\xi} + f(U) = 0,$$

y eso, siendo una EDO, debería ser más fácil de analizar que la ecuación diferencial parcial original. Para que $U(\xi)$ proporcione una transición entre los puntos de descanso, debe ocurrir que $f(U(\xi)) \rightarrow 0$ cuando $\xi \rightarrow \pm\infty$.

Para estudiar $U_{\xi\xi} - cU_{\xi} + f(U) = 0$ es conveniente escribirla como dos ecuaciones de primer orden, $U_{\xi} = W$, $W_{\xi} = cW - f(U)$.

Para encontrar soluciones de frente viajero de la ecuación biestable, buscamos una solución de $U_\xi = W$ y de $W_\xi = cW - f(U)$ que conecte los puntos de descanso $(U, W) = (0, 0)$ y $(U, W) = (1, 0)$ en el plano de fase (U, W) . Esta trayectoria, conectando dos estados fijos diferentes, se llama trayectoria heteroclínica, y en este caso está parametrizada por ξ ; la trayectoria se acerca a $(0, 0)$ cuando $\xi \rightarrow -\infty$ y se acerca a $(1, 0)$ cuando $\xi \rightarrow \infty$. Los estados fijos en $U = 0$ y $U = 1$ son puntos de silla, mientras que para el estado fijo $U = \alpha$, la parte real de ambos autovalores tiene el mismo signo, negativo si c es positivo y positivo si c es negativo, así que es un nodo o un punto espiral.

Como los puntos en $U = 0$ y $U = 1$ son puntos de silla, nuestro objetivo es determinar si el parámetro c puede escogerse para que la trayectoria que deja $U = 0$ cuando $\xi \rightarrow -\infty$ pueda conectar con el punto de silla $U = 1$ cuando $\xi \rightarrow +\infty$. Este procedimiento matemático se llama **disparo** (lo veremos en el capítulo 4).

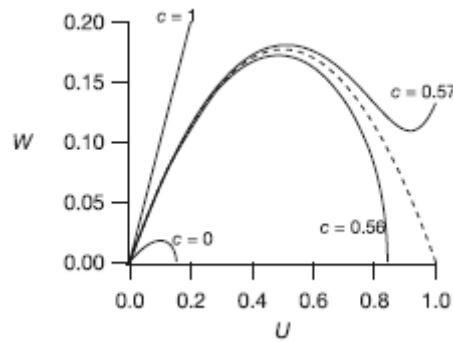


Figura 3: Trayectorias en el plano de fase (U, W) dejando los puntos de descanso $U = 0, W = 0$ para la ecuación $U_{\xi\xi} - cU_\xi + U(U - 0.1)(1 - U) = 0$ con $c = 0,0$, $c = 0,56$, $c = 0,57$ y $c = 1,0$. La curva discontinua muestra la conexión de la trayectoria heteroclínica. Imagen tomada de [1].

Para empezar, podemos determinar el signo de c . Si existe una trayectoria monótona creciente ($U_\xi > 0$), podemos multiplicar

$$U_{\xi\xi} - cU_\xi + f(U) = 0$$

por U_{xi} e integrar desde $\xi = -\infty$ a $\xi = +\infty$ dando como resultado

$$c \int_{-\infty}^{+\infty} W^2 d\xi = \int_0^1 f(u) du.$$

Es decir, si existe solución de onda viajera, entonces el signo de c es el mismo que el signo del área bajo la curva $f(U)$ entre $u = 0$ y $u = 1$. Si este área es positiva, entonces las soluciones viajeras mueven la variable de estado U desde $U = 0$ a $U = 1$, y el estado en $U = 1$ se llama dominante. En los casos especiales

$$f(V) = aV(V - 1)(\alpha - V)$$

y

$$f(V) = -V + H(V - \alpha),$$

$0 < \alpha < 1$, el estado $U = 1$ es dominante si $\alpha < \frac{1}{2}$.

Supongamos $\int_0^1 f(u) du > 0$. Intentaremos diferentes valores de c para ver qué pasa con la trayectoria inestable que deja el punto de silla $U = 0, U_\xi = 0$. Con $c = 0$, podemos encontrar una expresión explícita para la trayectoria multiplicando $U_{\xi\xi} - cU_\xi + f(U) = 0$ por U_ξ e integrando,

$$\frac{W^2}{2} + \int_0^U f(u) du = 0.$$

Si esta trayectoria alcanzase $U = 1$ para algún valor de W , tendremos

$$\frac{W^2}{2} + \int_0^1 f(u) du = 0$$

en cuyo caso

$$\int_0^1 f(u) du < 0.$$

Como esto contradice nuestra suposición original, concluimos que U no puede alcanzar 1. Tampoco puede esta trayectoria estar en el primer cuadrante, ya que $W > 0$ implica que U está siempre aumentando. Así, esta trayectoria debe intersectar el eje $W = 0$ en algún valor de $U < 1$. Esto no puede ser la trayectoria conexa.

Después, supongamos que c es grande. En el plano de fase (U, W) , la cuesta de la trayectoria inestable dejando el punto de descanso en $U = 0$ es la raíz de $\lambda^2 - c\lambda + f'(0) = 0$, que es más grande que c . Sea k el menor número positivo tal que $\frac{f(u)}{u} \leq k$ para todo u en el intervalo $0 < u \leq 1$ y sea σ un número positivo fijo. En la línea $W = \sigma U$ la cuesta de las trayectorias satisface

$$\frac{dW}{dU} = c - \frac{f(U)}{W} = c - \frac{f(U)}{\sigma U} \geq c - \frac{k}{\sigma}.$$

Cogiendo c suficientemente grande, podemos asegurar que $c - \frac{k}{\sigma} > \sigma$, así que una vez que las trayectorias están por encima de la línea $W = \sigma U$, se quedan por encima. Sabemos que para un c suficientemente grande, la trayectoria que deja el punto de silla $U = 0$ empieza por encima de esta curva. Así, esta trayectoria siempre permanecerá por encima de la línea $W = \sigma U$, y por tanto pasa por encima del punto de descanso $(U, W) = (1, 0)$.

Ahora tenemos dos trayectorias, una con $c = 0$, quien pierde el punto de descanso en $U = 1$ cruzando el eje $W = 0$ en algún punto $U < 1$, y una con c grande, quien pierde ese punto de descanso permaneciendo por encima en $U = 1$. Como las trayectorias dependen continuamente de los parámetros del problema, existe una familia continua de trayectorias dependientes del parámetro c entre esas dos trayectorias especiales, y por tanto hay al menos una trayectoria que golpea el punto $U = 1$, $W = 0$ exactamente. El valor de c por el cual ocurre esta conexión heteroclínica es único. Para verificarlo, nótese en

$$\frac{dW}{dU} = c - \frac{f(U)}{W} = c - \frac{f(U)}{\sigma U} \geq c - \frac{k}{\sigma}$$

que la pendiente $\frac{dW}{dU}$ de las trayectorias en el plano (U, W) es una función monótona creciente del parámetro c . Supongamos que en un valor conocido $c = c_0$ hay una trayectoria conexa. Para algún valor de c más grande que c_0 , la trayectoria que deja el punto de silla en $U = 0$ debe tenderse por encima de la curva conexa de c_0 . Por la misma razón, con $c > c_0$, la trayectoria que se acerca al punto de silla en $U = 1$ cuando $\xi \rightarrow \infty$ debe tenderse bajo la curva conexa con $c = c_0$. Una única curva no puede simultáneamente tenderse por encima y por debajo de otra curva, así que no puede haber una trayectoria conexa para $c > c_0$. Por un argumento similar, no puede haber una trayectoria conexa para un valor menor que c , es decir, el valor c_0 , y por lo tanto la trayectoria conexa es única.

Para la mayoría de las funciones $f(V)$, es necesario calcular la velocidad de propagación del frente viajero numéricamente. Sin embargo, en los dos casos especiales $f(V) = aV(V - 1)(\alpha - V)$, y $f(V) = -V + H(V - \alpha)$, para $0 < \alpha < 1$, la velocidad de propagación puede calcularse explícitamente. En el caso a trozos lineal $f(V) = -V + H(V - \alpha)$ se calcula directamente con $c = \frac{1-2\alpha}{\sqrt{\alpha-\alpha^2}}$.

Supongamos que $f(U)$ es el polinomio cúbico

$$f(U) = -A^2(u - u_0)(u - u_1)(u - u_2)$$

donde los ceros están ordenados $u_0 < u_1 < u_2$. Queremos buscar una conexión heteroclínica entre el menor cero u_0 y el mayor cero u_2 , y cojeturamos que $W = -B(U - u_0)(U - u_2)$. Sustituimos esta conjetura en la ecuación gobernante $U_{\xi\xi} - cU_{\xi} + f(U) = 0$, y obtenemos que debemos tener

$$B^2(2U - u_0 - u_2) - cB - A^2(U - u_1) = 0.$$

Es una función lineal de U que puede hacerse idénticamente cero si escogemos $B = \frac{A}{\sqrt{2}}$ y $B = \frac{A}{\sqrt{2}}(u_2 - 2u_1 + u_0)$. Se sigue de $W = -B(U - u_0)(U - u_2)$ que

$$U(\xi) = \frac{u_0 + u_2}{2} + \frac{u_2 - u_0}{2} \tanh\left(\frac{A}{\sqrt{2}} \frac{u_2 - u_0}{2} \xi\right),$$

que es independiente de u_1 . En el caso de $u_0 = 0$, $u_1 = \alpha$ y $u_2 = 1$, la velocidad se reduce a $c = \frac{A}{\sqrt{2}}(1-2\alpha)$, mostrando que la velocidad es una función de α decreciente y la dirección de propagación cambia en $\alpha = \frac{1}{2}$. El perfil de onda viajera en este caso es

$$U(\xi) = \frac{1}{2} \left[1 + \tanh \left(\frac{A}{2\sqrt{2}} \xi \right) \right].$$

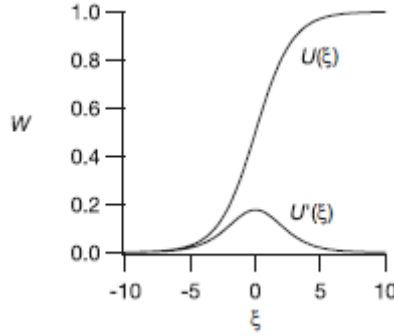


Figura 4: Perfil de la solución por onda viajera de la ecuación biestable con $f(V) = V(1-V)(0,1-V)$. Imagen tomada de [1].

Una vez que se conoce la solución de la ecuación de cable adimensional

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + f(V)$$

es simple expresar la solución en términos de parámetros físicos con

$$V(x, t) = U \left(\frac{x}{m} + c \frac{t}{\tau_m} \right)$$

donde m y τ_m son, respectivamente, el espacio y el tiempo constantes del cable. La velocidad de la onda viajera es

$$s = \frac{c_m}{\tau_m} = \frac{c}{2c_m} \sqrt{\frac{d}{R_m R_c}},$$

que muestra cómo la velocidad de la onda depende de la capacidad, la resistencia de la membrana, la resistencia del citoplasma y el diámetro axonal. La dependencia de la velocidad en el canal iónico conductor está contenida (pero escondida) en c . Acorde a las medidas empíricas, una buena estimación de la velocidad desde un axón sería $s = \sqrt{\frac{d}{10^{-6}}} m/sec$.

Nótese que la ecuación biestable con canales iónicos reducidos $V'' - sV' + pf(V) = 0$ puede relacionarse con la ecuación biestable original $U_{\xi\xi} - cU_{\xi} + f(U) = 0$, tomando $V(\xi) = U(\xi\sqrt{p})$, $s = c\sqrt{p}$.

2.2. Pulsos viajeros

Un pulso viajero (a veces llamado pulso solitario, tratados en [6]) es una solución de onda viajera que empieza y acaba en el mismo estado constante de las ecuaciones gobernantes. Recordemos que una solución de frente viajero corresponde a una trayectoria heteroclínica en el plano de fase (U, W) , es decir, una trayectoria, parametrizada por ξ , que conecta dos estados constantes diferentes del sistema. Una solución de pulso viajero es similar, correspondiendo a una trayectoria que empieza y acaba en el 'mismo' estado constante en el sistema coordinado de onda viajera. Ambas trayectorias son llamadas órbita homoclínica.

Existen tres enfoques principales para encontrar pulsos viajeros en sistemas excitables:

Primero, podemos aproximar las funciones no lineales con funciones lineales a trozos, y después encontrar soluciones de pulso viajero como soluciones exactas de ecuaciones transcendentales.

Segundo, podemos usar métodos de perturbación que exploten en diferentes escalas de tiempo para encontrar expresiones analíticas aproximadas.

Finalmente, podemos usar simulaciones numéricas para resolver las ecuaciones diferenciales gobernantes.

Ilustraremos cada técnica por turnos.

2.2.1. Las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo.

Para entender la estructura de un pulso viajero es útil estudiar primero las soluciones de pulso viajero de las ecuaciones de FitzHugh-Nagumo

$$\epsilon \frac{\partial v}{\partial t} = \epsilon^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, w), \quad \frac{\partial w}{\partial t} = g(v, w) \quad (1)$$

donde ϵ se asume que es un número positivo pequeño. Sin pérdida de generalidad, el espacio ha sido escalado (graduado) así el coeficiente de difusión de v es ϵ . Es importante darse cuenta que esto no implica nada sobre la magnitud del coeficiente de difusión física. Estamos simplemente escalando la variable espacio así que en el nuevo sistema coordinado, el frente de la onda aparece empinado, un procedimiento que facilita el estudio de la onda como un todo. La variable v está espacialmente acoplada con difusión, pero la variable w no, debido al hecho que v representa la membrana potencial, mientras w representa una corriente iónica lenta o variable de compuerta.

Para estudiar ondas viajeras, primero situamos el sistema de ecuaciones (1) en un marco de referencia móvil coordinado. Definimos la onda viajera coordinada $\xi = x - ct$, donde $c > 0$ es la velocidad de la onda, todavía por determinar. Entonces las ecuaciones en derivadas parciales (1) se convierten en las ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned} \epsilon^2 v_{\xi\xi} + c\xi + f(v, w) &= 0, \\ cw_{\xi} + g(v, w) &= 0. \end{aligned}$$

La curva de dispersión en la figura 14 fue encontrada para el sistema FitzHugh-Nagumo (1) con funciones lineales a trozos

$$\begin{aligned} f(v, w) &= H(v - \alpha) - v - w, \\ g(v, w) &= v. \end{aligned}$$

El cálculo es similar al del pulso viajero. Como este sistema es lineal a trozos, podemos expresar su solución como la suma de tres exponenciales,

$$w(\xi) = \sum_{i=1}^3 A_i e^{\lambda_i \xi},$$

en el intervalo $0 \leq \xi \leq \xi_1$, y como

$$w(\xi) = 1 + \sum_{i=1}^3 B_i e^{\lambda_i \xi}$$

en el intervalo $\xi_1 \leq \xi \leq \xi_2$, donde $v = -cw_\xi$. También asumimos que $v > \alpha$ en el intervalo $\xi_1 \leq \xi \leq \xi_2$. Los números λ_i , $i = 1, 2, 3$, son raíces del polinomio característico

$$\epsilon^2 p(\lambda) = \epsilon^2 \lambda^3 + \epsilon c \lambda^2 - \lambda + \frac{1}{c} = 0.$$

Necesitamos que $w(\xi)$, $v(\xi)$ y $v'(\xi)$ sean continuas en $\xi = \xi_1$, y que $w(0) = w(\xi_2)$, $v(0) = v(\xi_2)$, y $v'(0) = v'(\xi_2)$ para la periodicidad.

Finalmente, necesitamos que $v(0) = v(\xi_1) = \alpha$. Esto da un total de 8 ecuaciones con 9 incógnitas, A_1 , A_2 , A_3 , B_1 , B_2 , B_3 , ξ_1 , ξ_2 y c . Después de algunos cálculos, encontramos dos ecuaciones para las tres incógnitas ξ_1 , ξ_2 y c dadas por

$$\frac{e^{\lambda_1(p-\xi_1)} - 1}{p'(\lambda_1)(e^{\lambda_1 p} - 1)} + \frac{e^{\lambda_2(p-\xi_1)} - 1}{p'(\lambda_2)(e^{\lambda_2 p} - 1)} + \frac{e^{\lambda_3(p-\xi_1)} - 1}{p'(\lambda_3)(e^{\lambda_3 p} - 1)} + \epsilon^2 \alpha = 0 \quad (2)$$

$$\frac{e^{\lambda_1 p} - e^{\lambda_1 \xi_1}}{p'(\lambda_1)(e^{\lambda_1 p} - 1)} + \frac{e^{\lambda_2 p} - e^{\lambda_2 \xi_1}}{p'(\lambda_2)(e^{\lambda_2 p} - 1)} + \frac{e^{\lambda_3 p} - e^{\lambda_3 \xi_1}}{p'(\lambda_3)(e^{\lambda_3 p} - 1)} - \epsilon^2 \alpha = 0. \quad (3)$$

donde $p = \frac{\xi_2}{c}$. Es importante notar que como solo hay dos ecuaciones para las tres incógnitas, estas dos ecuaciones definen una familia de ondas periódicas, parametrizadas por el periodo o por la velocidad de onda. La relación entre el periodo y la velocidad de esta familia de ondas es la curva de dispersión. En la figura 14 se muestran ejemplos de la curva de dispersión para un muestreo de valores de ϵ con $\alpha = 0,1$.

Cambiando α tiene un pequeño efecto cualitativo en este punto. La curva discontinua muestra el comportamiento límite de la rama superior (las ondas rápidas) en el límite $\epsilon \rightarrow 0$. Significante en este punto es el hecho de que hay ondas rápidas y lentas, y en el límite de la longitud de onda grande, las ondas periódicas se acercan a los pulsos viajeros solitarios representados en la figura 6. De hecho, las soluciones periódicas parecen como periódicas repeticiones de pulsos solitarios (truncados) equitativamente espaciados.

La curva de dispersión para el sistema lineal a trozos FitzHugh-Nagumo es típica de las curvas de dispersión para un medio excitable, con una rama rápida y lenta juntándose en una esquina. En general, la localización de la esquina depende de la excitabilidad del medio (en este caso, del parámetro α) y en el radio de las escalas de tiempo ϵ .

2.2.2. Primer enfoque: Un modelo lineal a trozos.

Empezamos examinando el caso más simple, las dinámicas lineales a trozos (en Rinzel y Keller, 1973 [7])

$$f(v, w) = H(v - \alpha) - v - w,$$

$$g(v, w) = v.$$

Como las dinámicas son lineales a trozos, la solución exacta puede ser construida de la siguiente manera.

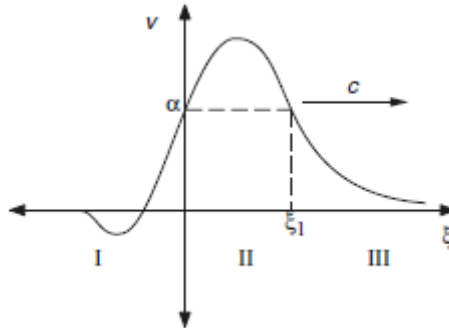


Figura 5: Diagrama esquemático de un pulso viajero. Imagen obtenida de [1].

La posición de la onda a lo largo del ξ está especificada fijando $v(0) = v(\xi_1) = \alpha$. Todavía ξ_1 es desconocido, y estará determinado cuando construyamos la solución.

Nótese que el lugar donde $v = \alpha$ es el lugar donde la dinámica cambia (como α es el punto de discontinuidad de f).

Sea I, II y III denotados respectivamente, las regiones $\xi < 0$, $0 < \xi < \xi_1$ y $\xi_1 < \xi$. En cada región, la ecuación diferencial es lineal y entonces puede resolverse analíticamente. Las tres soluciones regionales están unidas en $\xi = 0$ y $\xi = \xi_1$ estipulando que v y w son continuas en las fronteras y que v tiene una derivada continua ahí. Estas limitaciones son suficientes para determinar la solución sin ambigüedad. En las regiones I y III, $v < \alpha$, y la ecuación diferencial es

$$\begin{aligned}\epsilon^2 v_{\xi\xi} + c\epsilon v_{\xi} - v - w &= 0, \\ cw_{\xi} + v &= 0.\end{aligned}$$

Buscando soluciones de la forma $v = A\exp(\lambda\xi)$, $w = B\exp(\lambda\xi)$, encontramos que A y B deben satisfacer

$$\begin{pmatrix} \lambda^2\epsilon^2 + c\epsilon\lambda - 1 & -1 \\ 1 & c\lambda \end{pmatrix} \begin{pmatrix} A \\ B \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} \quad (4)$$

que tiene solución no trivial si y solo si

$$\begin{vmatrix} \lambda^2\epsilon^2 + c\epsilon\lambda - 1 & -1 \\ 1 & c\lambda \end{vmatrix} = 0. \quad (5)$$

Por eso, λ debe ser una raíz de polinomio característico

$$\epsilon^2 p(\lambda) = \epsilon^2 \lambda^3 + \epsilon c \lambda^2 - \lambda + \frac{1}{c} = 0.$$

Hay exactamente una raíz negativa, llamada λ_1 , y las partes reales de las otras dos raíces, λ_2 y λ_3 , son positivas. En la región II, la ecuación diferencial es

$$\begin{aligned}\epsilon^2 v_{\xi\xi} + c\epsilon v_{\xi} + 1 - v - w &= 0, \\ cw_{\xi} + v &= 0.\end{aligned}$$

La solución no homogénea es $w = 1$, $v = 0$, y la solución homogénea es suma de exponenciales de la forma $e^{\lambda_i \xi}$.

Como queremos una solución que se acerque a cero en el límite $\xi \rightarrow \pm\infty$, el pulso viajero puede ser representado como la exponencial $e^{\lambda_1 \xi}$ para un ξ grande positivo, la suma de dos exponenciales $e^{\lambda_2 \xi}$ y $e^{\lambda_3 \xi}$ para un ξ grande negativo, y la suma de las tres exponenciales, para un rango intermedio de ξ con $v(\xi) > \alpha$.

$$\text{Tomamos } w(\xi) = \begin{cases} Ae^{\lambda_1 \xi} & \xi \geq \xi_1 \\ 1 + \sum_{i=1}^3 B_i e^{\lambda_i \xi} & 0 \leq \xi \leq \xi_1 \\ \sum_{i=2}^3 C_i e^{\lambda_i \xi} & \xi \leq 0 \end{cases}$$

con $v = -cw_{\xi}$. Ahora queremos que $w(\xi)$, $v(\xi)$ y $v_{\xi}(\xi)$ sean continuas en $\xi = 0$, ξ_1 y que $v(0) = v(\xi_1) = \alpha$. Hay seis constantes desconocidas y dos parámetros desconocidos c y ξ_1 que deben estar determinados por las seis condiciones de continuidad y las dos limitaciones. Siguiendo algunos cálculos, eliminamos los coeficientes A , B_i y C_i , dejando las dos limitaciones

$$e^{\lambda_1 \xi_1} + \epsilon^2 p'(\lambda_1) \alpha - 1 = 0, \quad (6)$$

$$\frac{e^{-\lambda_2 \xi_1}}{p'(\lambda_2)} + \frac{e^{-\lambda_3 \xi_1}}{p'(\lambda_3)} + \frac{1}{p'(\lambda_1)} + \epsilon^2 \alpha = 0. \quad (7)$$

Ahora hay dos desconocidos, c y ξ_1 , y dos ecuaciones. En general, (4) puede ser resuelta para ξ_1 , y (5) puede ser usada para determinar c por cada α y ϵ fijos. Sin embargo, es conveniente aproximar estas ecuaciones en una manera ligeramente diferente, tratando c como conocido y α como desconocido, y buscando α para algún c dado. Así, establecemos $s = e^{\lambda_1 \xi_1}$, en cuyo caso, (5) se convierte en $h(s) = 2 - s + \frac{p'(\lambda_1)}{p'(\lambda_2)} e^{-\lambda_2 \ln(s)/\lambda_1} + \frac{p'(\lambda_1)}{p'(\lambda_3)} e^{-\lambda_3 \ln(s)/\lambda_1} = 0$, donde eliminamos α usando $e^{\lambda_1 \xi_1} + \epsilon^2 p'(\lambda_1) \alpha - 1 = 0$. Buscamos una solución de $h(s) = 0$ con $0 < s < 1$.

Empezamos calculando que $h(0) = 2$, $h(1) = 0$, $h'(1) = 0$ y $h''(1) = \frac{p'(\lambda_1)}{\lambda_1^2} - 2$. La primera de estas relaciones se sigue del hecho de que las partes reales de λ_2 y λ_3 son de diferente signo que λ_1 , y por tanto, en el límite $s \rightarrow 0$, los términos exponenciales desaparecen como las partes reales de los exponentes se acercan a $-\infty$. La segunda relación, $h(1) = 0$, se sigue del hecho que

$$\frac{1}{p'(\lambda_1)} + \frac{1}{p'(\lambda_2)} + \frac{1}{p'(\lambda_3)} = 0.$$

Las dos relaciones finales son similares.

Si $h''(1) < 0$ entonces el valor $s = 1$ es un máximo local de $h(s)$, así que para s ligeramente menor que 1, $h(s) < 0$. Como $h(0) > 0$, está asegurada una raíz de $h(s) = 0$ en el intervalo $0 < s < 1$.

Cuando λ_2 y λ_3 son reales, $h(s)$ puede tener al menos un punto de inflexión en el intervalo $0 < s < 1$. Esto se sigue porque la ecuación $h''(s)$ puede escribirse de la forma $e^{(\lambda_2 - \lambda_3)\xi_1} = c$, que tiene como mucho una raíz. Así, si $h''(1) < 0$, hay precisamente una raíz, mientras que si $h''(1) > 0$ no puede haber raíces.

Si las raíces λ_2 y λ_3 son complejas, la unicidad no está asegurada, aunque la condición $h''(1) < 0$ garantiza que al menos hay una raíz.

Diferenciando el polinomio definido

$$\epsilon^2 p(\lambda) = \epsilon^2 \lambda^3 + \epsilon c \lambda^2 - \lambda + \frac{1}{c} = 0$$

con respecto a λ , observamos que la condición $h''(1) < 0$ es equivalente a requerir $\epsilon^2 \lambda_1^2 + 2\epsilon c \lambda_1 - 1 < 0$. Además, desde la definición del polinomio característico sabemos que

$$\epsilon^2 \lambda_1^2 - 1 = -\epsilon c \lambda_1 + \frac{\epsilon^2}{\lambda_1 c}$$

y así se sigue que $h''(1) < 0$ si $\lambda_1 < -\frac{1}{c\sqrt{\epsilon}}$. Como el polinomio $p(\lambda)$ es creciente en λ_1 , aseguramos que $\lambda_1 < -\frac{1}{c\sqrt{\epsilon}}$ si $p(-\frac{1}{c\sqrt{\epsilon}}) > 0$, es decir, si $c^2 > \epsilon$. Así, siempre que $c > \sqrt{\epsilon}$, una raíz de $h(s) = 0$ con $0 < s < 1$ está garantizada que exista. Una vez que s es conocida, α puede encontrarse desde la relación

$$e^{\lambda_1 \xi_1} + \epsilon^2 p'(\lambda_1) \alpha - 1 = 0$$

por la cual $\alpha = \frac{1-s}{\epsilon^2 p'(\lambda_1)}$.

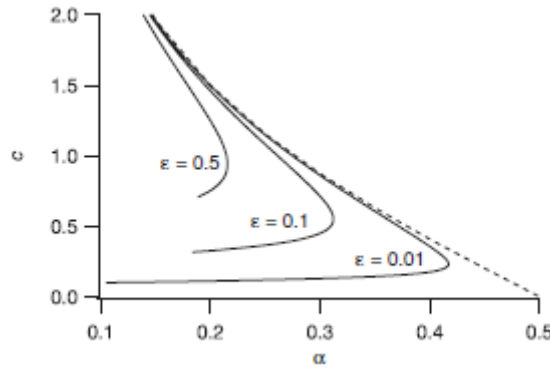


Figura 6: Velocidad c como función de α de la solución de pulso viajero del sistema lineal a trozos FitzHugh-Nagumo, para $\epsilon = 0,5$, $\epsilon = 0,1$ y $\epsilon = 0,01$. La curva con guiones muestra el límite asintótico cuando $\epsilon \rightarrow 0$, encontrado por argumentos de perturbación singular. Imagen obtenida de [1].

En esta figura 6 mostramos los resultados de resolver

$$h(s) = 2 - s + \frac{p'(\lambda_1)}{p'(\lambda_2)} e^{-\lambda_2 \ln(s)/\lambda_1} + \frac{p'(\lambda_1)}{p'(\lambda_3)} e^{-\lambda_3 \ln(s)/\lambda_1} = 0$$

numéricamente. La característica importante es darse cuenta que para cada valor de α y ϵ suficientemente pequeño hay dos pulsos viajeros, mientras que para un α grande no hay pulsos viajeros.

Nótese que la amplitud del pulso lento en la figura 8 es sustancialmente más pequeña que el pulso rápido en la figura 7.

Generalmente hablando, el pulso rápido es estable (Jones, 1984 [8]; Yanagida, 1985 [9]) y el pulso lento es inestable (Maginu, 1985 [10]).

También nótese que no hay nada en la construcción de estas ondas que requiera que ϵ sea pequeño.

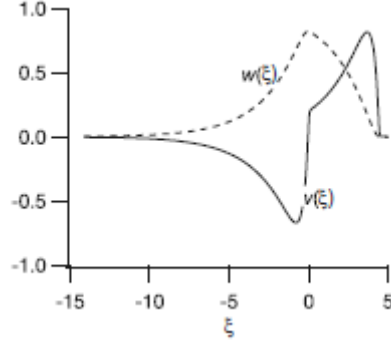


Figura 7: Parcela de $v(\xi)$ y $w(\xi)$ para el pulso viajero rápido ($c = 2,66$) para el sistema lineal a trozos FitzHugh-Nagumo con $\alpha = 0, 1$, $\epsilon = 0, 1$. Imagen obtenida de [1].

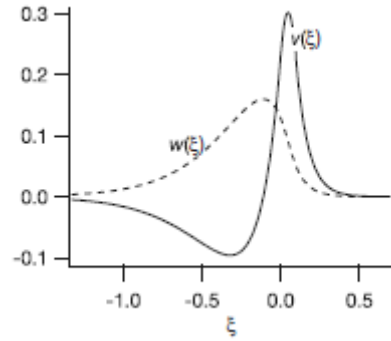


Figura 8: Parcela de $v(\xi)$ y $w(\xi)$ para el pulso viajero lento ($c = 0,34$) para el sistema lineal a trozos FitzHugh-Nagumo con $\alpha = 0, 1$, $\epsilon = 0, 1$. Imagen obtenida de [1].

2.2.3. Segundo enfoque: Teoría de perturbación singular.

La rama rápida de la curva de dispersión puede encontrarse para un sistema general FitzHugh-Nagumo en el límite $\epsilon \rightarrow 0$ usando la teoría de perturbación singular. Una onda periódica consiste en series alternadas de saltos hacia arriba y hacia abajo, separadas por regiones de dinámicas exteriores. El retrato de fase de un tren de onda periódica puede verse en la figura 7.

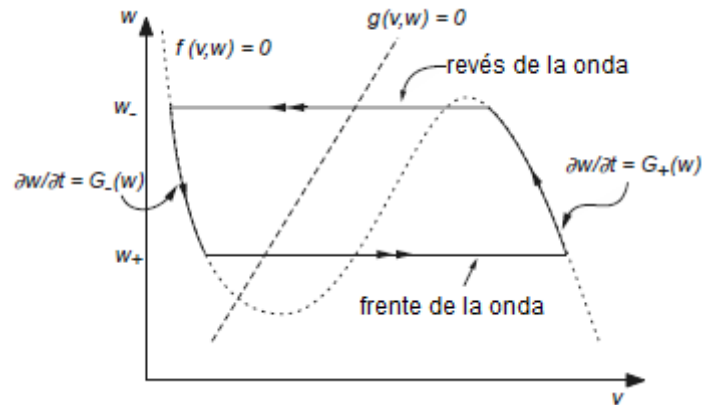


Figura 9: Esquema del retrato de fase del tren de onda periódica viajando rápido para las dinámicas de FitzHugh-Nagumo en el límite singular $\epsilon \rightarrow 0$. Imagen obtenida de [1].

Esta manera de extraer información sobre la solución de pulso viajero de (1) consiste en explotar la pequeñez del parámetro ϵ . Una razón para esperar que esto sea fructífero es por las similitudes con el flujo de ecuaciones FitzHugh-Nagumo sin difusión (figura 10).

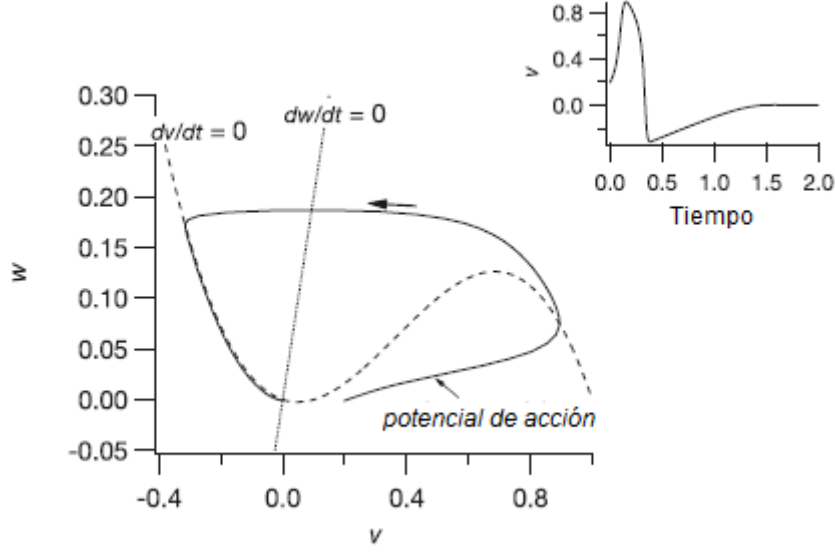


Figura 10: Retrato de fase del sistema FitzHugh-Nagumo con $f(v, w) = v(v - 0,1)(1 - v) - w$, $g(v, w) = v - 0,5w$, $\epsilon = 0,01$. Para estos valores de los parámetros el sistema tiene un único punto de descanso globalmente estable, pero es excitable. Imagen obtenida de [1].

Para ser periódico, si w_+ es el valor de la variable de recuperación en el salto hacia arriba, viajando con velocidad $c(w_+)$, entonces el valor de w en el salto hacia abajo debe ser w_- , donde $c(w_+) = -c(w_-)$. La cantidad de tiempo empleado en la rama excitada es

$$T_e = \int_{w_+}^{w_-} \frac{dw}{G_+(w)},$$

y la cantidad de tiempo empleado en la rama de recuperación es

$$T_r = \int_{w_-}^{w_+} \frac{dw}{G_-(w)}.$$

La curva de dispersión es entonces la relación entre $c(w_+)$ y periodo $T = T_e + T_r$, parametrizado por w_+ .

En general, las soluciones periódicas lentas son inestables y por lo tanto tienen menos interés físico que las soluciones rápidas.

Por analogía, esperamos que la solución se quede cerca de la nulaclina (isoclina de crecimiento cero) $f(v, w) = 0$ siempre que sea posible, con transiciones rápidas entre las dos ramas exteriores.

Los detalles de este comportamiento se entienden desde el análisis de perturbación singular. La primera observación se sigue simplemente de establecer ϵ a cero

$$\epsilon \frac{\partial v}{\partial t} = \epsilon^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, w).$$

Haciendo eso, obtenemos las ecuaciones exteriores $w_t = g(v, w)$, $f(v, w) = 0$. Como la ecuación $f(v, w) = 0$ se asume que tiene tres soluciones para v como función de w , y solo dos de ellas, las ramas de solución más alta y más baja, son estables, las ecuaciones exteriores $w_t = g(v, w)$, $f(v, w) = 0$ se reducen a

$$\frac{\partial w}{\partial t} = G_{\pm}(w).$$

Una región del espacio en la cual $v = V_+(w)$ se llama región excitada, y una región en la cual $v = V_-(w)$ se llama región recuperante. La ecuación externa es válida cuando la difusión no es grande. Sin embargo, anticipamos que hay regiones del espacio (interfaces) donde la difusión es grande y en cual $\frac{\partial w}{\partial t} = G_{\pm}(w)$ puede no ser correcta.

Para averiguar qué pasa cuando la difusión es grande reescalamos el espacio y el tiempo. Sea $y(t)$ la posición del frente de onda, establecemos $\tau = t$ y $\xi = \frac{x-y(t)}{\epsilon}$, después de esto el sistema original de ecuaciones (1) se convierte en

$$\begin{aligned} v_{\xi\xi} + y'(\tau)v_{\xi} + f(v, w) &= \epsilon \frac{\partial v}{\partial \tau}, \\ -y'(\tau)w_{\xi} &= \epsilon \left(g(v, w) - \frac{\partial w}{\partial \tau} \right). \end{aligned}$$

Colocando por encima $\epsilon = 0$, encontramos las ecuaciones interiores reducidas

$$\begin{aligned} v_{\xi\xi} + y'(\tau)v_{\xi} + f(v, w) &= 0, \\ y'(\tau)w_{\xi} &= 0. \end{aligned}$$

Aunque las ecuaciones interiores son ecuaciones diferenciales parciales, la variable τ existe solo como un parámetro, y estas ecuaciones interiores pueden resolverse como si fueran ecuaciones diferenciales ordinarias. Esto es porque la onda viajera es estacionaria en el sistema coordinado móvil ξ, τ . Se entiende que w es independiente de ξ (pero no necesariamente τ).

Finalmente, como la ecuación interior se supone que proporciona una barrera o capa de transición entre las regiones donde se mantienen las dinámicas externas, exigimos la condición de emparejamiento $f(v, w) \rightarrow 0$ cuando $\xi \rightarrow \pm\infty$. Nótese que usamos $y(t)$ para localizar el frente de onda, más bien $c\tau$ como antes, y entonces $y'(\tau)$ es la velocidad instantánea de la onda.

Identificamos

$$v_{\xi\xi} + y'(\tau)v_{\xi} + f(v, w) = 0$$

como una ecuación biestable para la cual existen órbitas heteroclínicas. Esto es, para un w fijo, si la ecuación $f(v, w)$ tiene tres raíces, dos de las cuales son estables como soluciones de la ecuación

$$\frac{dv}{dt} = f(v, w),$$

entonces existe un número $c = c(w)$ para el cual la ecuación $v'' + c(w)v' + f(v, w) = 0$ tiene una órbita heteroclínica conectando las dos raíces estables de $f(v, w) = 0$. Esta órbita heteroclínica corresponde a una barrera de transición móvil, viajando con velocidad c . Es importante notar que como las raíces de $f(v, w) = 0$ son funciones de w , también es una función de w . Para ser exactos, definimos $c(w)$ para ser el único valor del parámetro para el cual $v'' + c(w)v' + f(v, w) = 0$ tiene solución con $v \rightarrow V_-(w)$ cuando $\xi \rightarrow \infty$, y $v \rightarrow V_+(w)$ cuando $\xi \rightarrow -\infty$. En el caso de que $c(w) > 0$, describimos esta transición como un salto hacia arriba moviéndose a la derecha. Si $c(w) < 0$, entonces la transición es un salto hacia abajo moviéndose a la izquierda.

Somos capaces ahora de describir una figura general de propagación de onda. En la mayoría del espacio, se satisface la dinámica externa

$$\frac{\partial w}{\partial t} = G_{\pm}(w).$$

En alguna transición entre los dos tipos de dinámica exterior, la continuidad de w está mantenida por una transición pronunciada en v que viaja a la velocidad $y'(t) = c(w)$ si $v = V_-(w)$ a la derecha y $v = V_+(w)$ a la izquierda, donde w es el valor de la variable recuperadora en el interior de la capa de transición. Como una capa de transición cruza un punto particular en el espacio, hay un cambio de las dinámicas externas de una a otra de las posibles ramas de solución exteriores. La descripción de la perturbación singular de la propagación de onda nos permite examinar en más detalle el caso específico de un pulso viajero. El retrato de fase para un pulso solitario se puede ver en la figura 12.

Un pulso viajero consiste en un único frente de excitación seguido de una única recuperación detrás. Supongamos que lejos de la derecha, el medio está en reposo, y que un frente de onda de excitación ha sido iniciado y se mueve de izquierda a derecha. Por supuesto, para que el punto medio esté en descanso debe ser un punto de descanso de las dinámicas en la rama baja, digamos $G_-(w_+) = 0$. Entonces, una onda que se está moviendo de izquierda a derecha tiene $v = V_-(w_+)$ a su derecha y $v = V_+(w_+)$ a su izquierda, viajando a velocidad $y'(t) = c(w_+)$.

Necesariamente, debe ser $c(w_+) > 0$. Siguiendo el mismo procedimiento usado para derivar

$$c \int_{-\infty}^{+\infty} w^2 d\xi = \int_0^1 f(u) du$$

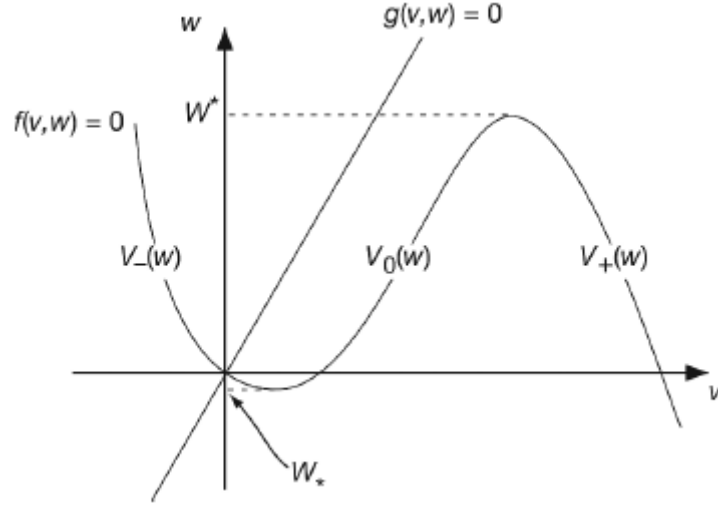


Figura 11: Diagrama esquemático del generalizado plano de fase FitzHugh-Nagumo. Denotamos el valor mínimo de w por el cual $V_-(w)$ existe a W_* y el valor máximo de $V_+(w)$ a W^* . La nulaclina es $g(v, w) = 0$. Imagen obtenida de [1].

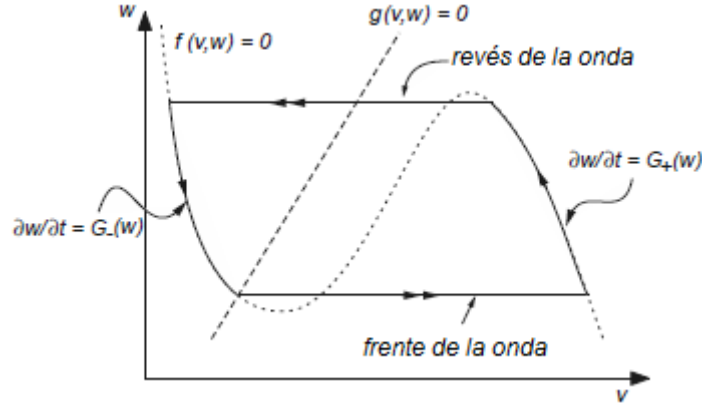


Figura 12: Boceto del retrato de fase del pulso viajero solitario rápido de las dinámicas de FitzHugh-Nagumo en el límite singular $\epsilon \rightarrow 0$. Imagen obtenida de [1].

podemos mostrar que

$$c(w) = \frac{\int_{V_-(w)}^{V_+(w)} f(v, w) dv}{\int_{-\infty}^{+\infty} v_\xi^2 d\xi} \quad (8)$$

y así $c(w_+) > 0$ si y solo si

$$\int_{V_-(w_+)}^{V_+(w_+)} f(v, w_+) dv > 0.$$

Si $\int_{V_-(w_+)}^{V_+(w_+)} f(v, w_+) dv > 0$ deja de mantenerse, entonces el medio no es suficientemente excitable para sostener un pulso de propagación. Es importante también notar que si $f(v, w)$ es de la forma generalizada de FitzHugh-Nagumo, entonces $c(w)$ tiene un único cero en el intervalo (W_*, W^*) , donde W_* es el valor mínimo de w en el que $V_-(w)$ existe, y W^* es el máximo w donde $V_+(w)$ existe.

Inmediatamente a la izquierda del frente de excitación, el medio está excitado y satisface las dinámicas externas en la rama superior $v = V_+(w)$. Como (por suposición) $G_+(w) > 0$, esto puede mantenerse durante la mayoría de una cantidad finita de tiempo antes de que las dinámicas externas fueren a aparecer otra capa de transición. Esta segunda capa de transición proporciona una transición entre la

región excitada a la derecha y la región de recuperación de la izquierda y viaja con velocidad $y'(t) = -c(w)$, donde w es el valor de la variable de recuperación en la capa de transición. El signo menos aquí es porque la segunda capa de transición debe ser un salto hacia abajo. Para ser un pulso viajero continuamente propagándose, las velocidad del salto hacia arriba y hacia abajo deben ser iguales. Así, el valor de w en el salto hacia abajo, digamos w_- , debe ser tal que $c(w_-) = -c(w_+)$.

Puede ser que la ecuación $c(w_-) = -c(w_+)$ no tenga solución. En este caso, el salto hacia abajo debe ocurrir en la rodilla, y entonces la onda se llama onda fase. Las dinámicas para las ondas fase son diferentes que aquellas para la ecuación biestable porque el salto hacia abajo debe ser una conexión heteroclínica entre el punto de silla y el nodo de silla. Por esto, en la rodilla, dos de las tres soluciones constantes de la ecuación biestable están fusionadas en una. En el problema de la onda fase uno de los ceros de $f(v, w)$ no es simple, pero es cuadrático en naturaleza.

En resumen, de la teoría de perturbación singular aprendemos que el valor de w delante del pulso viajero está dado por el valor del estado constante w_+ , y la velocidad del frente creciente de la onda está entonces determinada por la ecuación biestable

$$v'' + c(w)v' + f(v, w) = 0$$

con $w = w_+$. El revés de la onda intercambia el valor de v de $v = V_+(W_-)$ a $v = V_-(W_-)$. La duración de la fase excitada del pulso viajero es

$$T_e = \int_{w_+}^{w_-} \frac{dw}{G^+(w)}.$$

La duración del periodo absoluto refractario es

$$T_{ar} = \int_{w_-}^{w_0} \frac{dw}{G^-(w)},$$

donde w_0 es ese valor de w tal que $c(w) = 0$. Esta solución aproximada se dice que es una solución singular porque las derivadas de la solución se vuelven infinitas (son singulares) en el límite $\epsilon \rightarrow 0$.

2.2.4. Tercer enfoque: Las ecuaciones de Hodgkin-Huxley.

El pulso viajero de las ecuaciones de Hodgkin-Huxley debe ser computado numéricamente. La manera más simple es simular la ecuación diferencial parcial en un dominio espacial grande unidimensional, o podemos usar la técnica del disparo.

De hecho, el disparo fue usado por Hodgkin y Huxley en sus artículos de 1952 (ver [11], [12], [13] y [14]) para demostrar que las ecuaciones de Hodgkin-Huxley siguen una solución de onda viajera.

Disparo es también el método por el que se da una prueba rigurosa de la existencia de ondas viajeras. (Hastings, 1975 [15]; Carpenter, 1977 [16]).

El argumento del disparo es como sigue. Escribimos las ecuaciones de Hodgkin-Huxley en la forma

$$\begin{aligned} \tau_m \frac{\partial v}{\partial t} &= \lambda_m^2 \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + f(v, m, n, h), \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \alpha_w(v)(1 - w) - \beta_w(v)w. \end{aligned}$$

La variable w representa una corriente iónica lenta, y dada esta forma de poner las ecuaciones de Hodgkin-Huxley se queda dependiente de las tres variables m , n y h .

Ahora buscamos soluciones en x , t que sean funciones de la variable de traducción $\xi = \frac{x}{c} + t$, y encontramos el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\begin{aligned} \frac{\lambda_m^2}{c^2} \frac{d^2 v}{d\xi^2} + f(v, m, n, h) - \tau_m \frac{dv}{d\xi} &= 0, \\ \frac{dw}{d\xi} &= \alpha_w(v)(1 - w) - \beta_w(v)w, \end{aligned}$$

para los valores de la variable w dependiendo de m , n y h como se dijo antes.

Linealizando este sistema sobre la solución de descanso en $v = 0$, se encuentra que hay cuatro autovalores negativos y uno positivo. Una aproximación razonable para la inestabilidad múltiple se encuentra descuidando las variaciones en g_k y g_{Na} de donde $v(t) = v_0 e^{\mu t}$, donde

$$\frac{\lambda_m^2}{c^2} \mu^2 - \tau_m \mu - 1 = 0$$

o

$$\mu = \frac{1}{2} \left(\tau_m \frac{c^2}{\lambda_m^2} + \frac{c}{\lambda_m} \sqrt{\tau_m^2 \frac{c^2}{\lambda_m^2} + 4} \right).$$

Para implementar el disparo, se escoge un valor de c , y unos datos iniciales cercanos al punto de descanso pero en la inestabilidad múltiple $v(t) = v_0 e^{\mu t}$, y después integrando numéricamente hasta que el potencial se vuelve muy grande. Podría ser que el potencial se vuelva o muy grande positivo o muy grande negativo. De hecho, una vez que los valores de c que hagan ambos son encontrados, se puede usar bisección para atinar en la órbita homoclínica que regresa al punto de descanso en el límite $\xi \rightarrow \infty$. El método de disparo lo ampliamos en el capítulo 4.

Tejido excitable	Velocidad (m/sec)
Fibras nerviosas mielinadas	
Gran diámetro (16-20 μ m)	100-120
Medio diámetro (10-12 μ m)	60-70
Pequeño diámetro (4-6 μ m)	30-50
Fibras nerviosas no mielinadas	
Medio diámetro (3-5 μ m)	15-20
Fibras de músculo esquelético	6
Corazón	
Fibras de Purkinje	1.0
Músculo cardíaco	0.5
Músculo liso	0.05

Cuadro 1: Velocidades de propagación en nervio y músculo

Para las ecuaciones de Hodgkin-Huxley se encuentra un pulso viajero para $c = 3,24\lambda_m m/s$. Usando los típicos valores para un axón de calamar ($\lambda_m = 0,65cm$) encontramos $c = 21mm/ms$, que está cerca del valor de $21,2mm/ms$ encontrado experimentalmente por Hodgkin y Huxley. Estimaron el espacio constante para el axón de calamar como $\lambda_m = 0,58cm$, para el cual calcularon que $c=18.8$ mm/ms. Sus velocidades calculadas concuerdan muy bien con los datos experimentales y así su modelo, que está solo basado en mediciones de la conducción iónica, fue usado para predecir precisamente el comportamiento macroscópico del axón.

2.3. Trenes de onda periódica

Los sistemas excitables están caracterizados por excitabilidad y refractariedad. Esto es, después de que el sistema ha respondido a un estímulo superumbral con una gran excursión desde el descanso, hay un periodo refractario durante el cual las reacciones posteriores no pueden evocarse, seguido por un periodo de recuperación durante el cual la excitabilidad se restaura gradualmente. Una vez que se restaura, puede evocarse otra onda de excitación.

Sin embargo, la velocidad en estas ondas posteriores de excitación depende fuertemente del tiempo permitido para la recuperación de la excitabilidad. Generalmente, cuanto más largo sea el periodo de recuperación, más rápido puede viajar la nueva onda de excitación.

Un axón de un nervio soporta, además de un pulso viajero, trenes de onda periódica de potenciales de acción. Con un tren de onda periódica, si la recuperación es un proceso monótono, se espera que la propagación sea más lenta que para un pulso viajero, porque el potencial de acción posterior ocurre antes de que el medio esté completamente recuperado, así que la carrera ascendente Na^+ es más lenta que para un pulso viajero. La relación entre la velocidad y el periodo se llama curva de dispersión.

Hay al menos dos maneras de calcular numéricamente la curva de dispersión para las ecuaciones de Hodgkin-Huxley. El método más directo es construir un anillo, que es un dominio unidimensional con condiciones periódicas en el límite, iniciar un pulso que viaja en una dirección en el anillo, y resolver las ecuaciones numéricamente hasta que la solución se vuelva periódica en el tiempo. Entonces se puede usar esta forma de onda como datos iniciales para un anillo de diferente longitud, y hacer los cálculos de nuevo. Mientras que este método es relativamente fácil, su desventaja principal es que requiere la solución periódica para ser estable. Las curvas de dispersión a veces tienen regiones donde las soluciones periódicas son inestables, y este método no puede encontrarlas. Por supuesto, solo las soluciones estables son físicamente realizables, así que esta desventaja no es tan grave en la realidad.

El segundo método es buscar soluciones periódicas de las ecuaciones en sus ondas viajeras coordinadas

$$\frac{\lambda_m^2}{c^2} \frac{d^2 v}{d\xi^2} + f(v, m, n, h) - \tau_m \frac{dv}{d\xi} = 0,$$

$$\frac{dw}{d\xi} = \alpha_w(v)(1 - w) - \beta_w(v)w,$$

para w dependiendo de m , n y h ($w=m$, n y h), usando un método de continuación numérica. Con este método, se encuentran soluciones periódicas sin referencia a su estabilidad, así que puede calcularse toda la curva de dispersión.

Las curvas de dispersión para sistemas excitables tienen una forma típica, representada en la figura 13 y figura 14. Aquí vemos una curva de dispersión con dos ramas, una denota ondas rápidas, y la otra las lentas. Las dos ramas se encuentran en una rodilla o esquina en el periodo de recuperación absoluta, y para periodos cortos existen soluciones no periódicas. Las soluciones en la rama rápida son típicas de potenciales de acción y habitualmente (pero no siempre) son estables. Las soluciones en la rama lenta son oscilaciones de menor amplitud y son inestables.

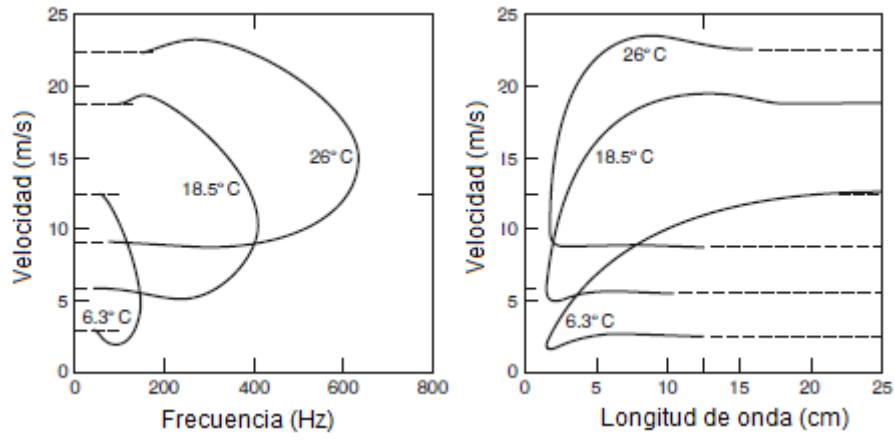


Figura 13: Curva de dispersión computarizada numéricamente (velocidad vs. frecuencia y velocidad vs. longitud de onda para varias temperaturas) para las ecuaciones de Hodgkin-Huxley. Imagen obtenida de [1].

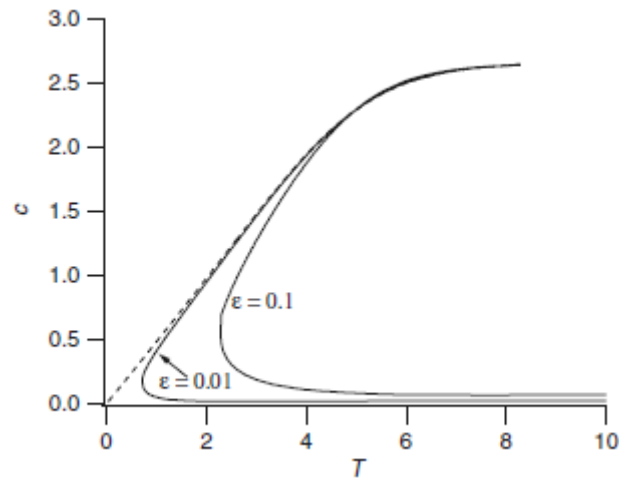


Figura 14: Curvas de dispersión para las ecuaciones lineales a trozos de FitzHugh-Nagumo mostradas para $\epsilon = 0,1$ y $0,01$. La curva discontinua muestra la aproximación de la perturbación singular a la curva de dispersión. Imagen obtenida de [1].

3. El caso discreto

En [17], Keener usaba principios de comparación para caracterizar la generación de picos en los frentes de onda y su movimiento para las ecuaciones discretas de reacción difusión de la forma

$$u_{n,t} = d(u_{n+1} - 2u_n + u_{n-1}) + f(u_n),$$

donde f es un término de procedencia biestable y d mide la fuerza de acoplamiento.

En este capítulo, se estudiará la ecuación de Nagumo discreta, la ecuación biestable discreta, construiremos pulsos asintóticamente y veremos cómo los pulsos pueden fallar en su propagación. Para ello, la discusión sigue [3] y [4].

3.1. Introducción

Consideramos (gracias a [3]) el siguiente sistema de ecuaciones adimensionales:

$$\begin{aligned} \epsilon \frac{du_n}{dt} &= d(u_{n+1} - 2u_n + u_{n-1}) + Au_n(2 - u_n)(u_n - a) - v_n, \\ \frac{dv_n}{dt} &= u_n - Bv_n \end{aligned}$$

para $n = 0, \pm 1$. Aquí u_n y v_n son el potencial de membrana y la variable de recuperación (quien actúa como una corriente iónica exterior o de salida) en la n -ésima membrana excitable (nodo de Ranvier). Las constantes A y B están seleccionadas así que las funciones en el sistema FHN son $O(1)$ para u_n y v_n de orden 1. La única solución estacionaria uniforme es $u_n = 0 = v_n$, y el sistema FHN tiene dinámicas excitables ($A = 1$, $B = 0,5$ es una buena elección). La constante $\epsilon > 0$ es la proporción entre las características escalas de tiempo de ambas variables. Asumimos $\epsilon \ll 1$, que es, excitación rápida y recuperación lenta.

Debemos estudiar la propagación del pulso en el sistema FHN discreto

$$\begin{aligned} \epsilon \frac{du_n}{dt} &= d(u_{n+1} - 2u_n + u_{n-1}) + Au_n(2 - u_n)(u_n - a) - v_n, \\ \frac{dv_n}{dt} &= u_n - Bv_n. \end{aligned}$$

Podemos usar la separación entre las escalas de tiempo en el sistema FHN para mostrar que un pulso está hecho de dos fuertes frentes de onda separando regiones de baja variación espacial. Los frentes de onda son soluciones suaves de la variable continua $z = n - \frac{ct}{\epsilon}$, y se aplican argumentos de perturbación.

Sean $U_1 < U_2 < U_3$ los tres ceros de la cúbica no lineal $f(u)$ en

$$u_{n,t} = d(u_{n+1} - 2u_n + u_{n-1}) + f(u_n).$$

U_1 y U_3 son soluciones estables de $d = 0$. Un frente de onda es una solución de $u_{n,t}$ con un perfil suave $u_n(t) = u(n - ct)$ moviéndose con velocidad c tal que $u(\mp) = U_1$ y $u(\pm\infty) = U_3$. Si $f(u)$ es impar sobre $u = U_2$ y d es suficientemente pequeño, existe una solución estacionaria de $u_{n,t}$ y por lo tanto no pueden propagarse frentes de onda.

En [4], seleccionamos $d = 1$ y $f(u) = F - Ag(u)$, donde $g(u)$ es impar sobre su cero intermedio y F es una fuerza externa que cuantifica la salida de la simetría. Nótese que podemos obtener $u_{n,t}$ con $d = \frac{1}{A}$ y $f = \frac{F}{A} - g(u)$ después de reescalar el tiempo. Encontramos que los frentes de onda se propagan para $|F| > F_c$, donde $F_c > 0$ depende de A y de la $g(u)$ específica que adoptemos. Equivalentemente, podemos establecer $f(u) = u(u - a)(u - 2)$ y usar $a - 1$ como un parámetro de control en lugar de F . Después de la “fuerza externa” a sobrepasa un valor crítico suficientemente lejos del punto de simetría $a = 1$, los frentes estacionarios pueden dejar de existir y puede aparecer propagación de frentes de onda. (Ver figura 15(a).)

Nótese que el caso restrictivo considerado por Booth y Erneux (en [18]), $d = O(a^2)$, $a \rightarrow 0^+$ corresponde a la región del parámetro en la esquina más baja de esta figura 15. En esta región, el fallo de propagación es la situación normal. Podemos, alternativamente, fijar a y establecer $f(u) = -w - u(u - a)(u - 2)$,

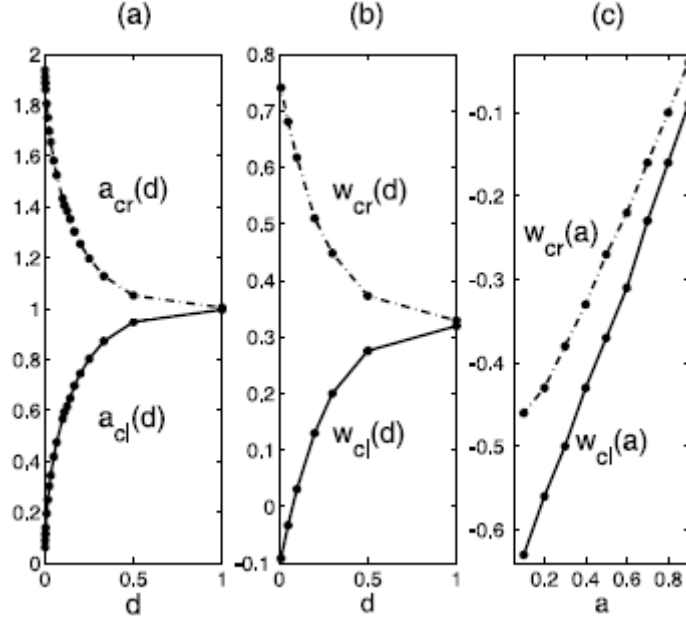


Figura 15: (a) Valores críticos a_{cl} y a_{cr} como funciones de d . (b) Críticos $w_{cl}(a, d)$ y $w_{cr}(a, d)$ para $a = 0,5$. (c) Críticos $w_{cl}(a, d)$ y $w_{cr}(a, d)$ para $d = 0,5$. Imagen obtenida de [3].

usando w como parámetro de control. Entonces hay valores críticos $w_{cl}(a, d)$ y $w_{cr}(a, d)$ tal que los frentes de ondas fallan en propagarse si $w_{cl} < w < w_{cr}$, ver figura 15(b).

Veremos cómo afecta el parámetro a a los valores críticos de w . Asumimos que $a < a_{cl}(d)$ para un valor fijo de d , así que los frentes de onda se propagan para $w = 0$. Para compensar este efecto, necesitamos un valor pequeño crítico $w_{cl}(a, d)$ del parámetro w . Los valores de w aumentan (en valor absoluto) como $|a - a_c|$ aumentan; ver figura 15(c). El efecto del aumento de la difusividad d es encoger el rango del parámetro en donde los frentes estacionarios existen.

Para el sistema discreto FHN, la descripción de la propagación de onda es más complicada. Esto también pasa para el sistema continuo FHN ($D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$ en lugar de la difusión discreta). Dependiendo de la condición inicial, los trenes de onda estables o pulsos pueden ser abordados como el tiempo que transcurre. Los pulsos no pueden obtenerse para un ϵ más grande que un valor crítico. Para la difusión discreta, construimos pulsos, siempre que ϵ sea más pequeño que un valor crítico $\epsilon_c(a, d)$, a esté fuera de un cierto intervalo (correspondiendo al fallo de propagación en el caso escalar). Esta construcción combina la teoría del frente rotatorio desarrollada en [4] con las ideas asintóticas de Keener desarrolladas por el modelo FHN con difusión continua. Estos resultados concuerdan muy bien con soluciones numéricas discretas de

$$\epsilon \frac{du_n}{dt} = d(u_{n+1} - 2u_n + u_{n-1}) + Au_n(2 - u_n)(u_n - a) - v_n, \quad \frac{dv_n}{dt} = u_n - Bv_n.$$

Para valores pequeños de d , el rango de propagación del frente es estrecho, y la fórmula para la velocidad del frente de onda se sostiene para todos los valores apropiados de a , ver figura 15(a).

Para grandes valores de d , el intervalo donde ocurre la propagación es ancho, y podemos usar nuestra aproximación solo para un a cercano a sus valores críticos a_{cl} y a_{cr} . Fuera de estos rangos de parámetro, la velocidad de los frentes de onda de Nagumo debería ser calculada numéricamente.

3.2. La ecuación de Nagumo discreta.

Consideramos la ecuación

$$\frac{du_n}{ds} = d(u_{n+1} - 2u_n + u_{n-1}) + u_n(2 - u_n)(u_n - a) - w$$

para alguna constante w y denotamos $h(u, w, a) = u(2 - u)(u - a) - w$. Siempre que $\min h(u, 0, a) < w < \max h(u, a, w)$, es una función “cúbica” teniendo tres ceros $U_i(w, a)$, $i = 1, 2, 3$, $U_1 < U_2 < U_3$. Existen soluciones de frente de onda uniendo U_1 y U_3 (los dos ceros estables). Una teoría de la generación de picos y la propagación de frentes para este tipo de ecuación ha sido desarrollado en [4].

Primero asumimos $w = 0$, así que la asimetría de la función está controlada por el parámetro a . Para d fijo, hay valores $a_{cl}(d)$ y $a_{cr}(d)$ tal que se sostiene lo siguiente:

–Los frentes que unen $u = 0$ y $u = 2$ son estacionarios si $a_{cl}(d) \leq a \leq a_{cr}(d)$. No es posible la propagación del frente.

–Fuera de este intervalo, aquí existen frentes de onda viajera $u_n(s) = u(n - cs)$ uniendo 0 y 2. Para $a > a_{cr}(d)$, los frentes crecientes se mueven a la derecha y los frentes decrecientes se mueven a la izquierda. Para $a < a_{cl}(d)$, los frentes se mueven de forma opuesta: los frentes crecientes se mueven a la izquierda y los decrecientes a la derecha.

Los valores $a_{cl}(d)$ y $a_{cr}(d)$ pueden calcularse aproximadamente como sigue. En una gran red, disminuimos o aumentamos a desde 1 hasta obtener una solución estacionaria $u_n(a)$ cuyo problema de estabilidad lineal tiene un autovalor cero. Ver figura 15.

Ahora fijamos a y variamos w . La asimetría de la función está controlada por a y w . Para fijados d y a , los valores críticos $w_{cl}(a, d)$ y $w_{cr}(a, d)$ se encuentran tal que se sostiene lo siguiente:

–Los frentes uniendo $U_1(w, a)$ y $U_3(w, a)$ son estacionarios si $w_{cl}(a, d) \leq w \leq w_{cr}(a, d)$.

–Fuera de este intervalo, aquí existen frentes de onda viajera $u_n(s) = u(n - cs)$ uniendo $U_1(w, a)$ y $U_3(w, a)$. Para $w < w_{cl}$, estos frentes se mueven a la izquierda si aumentan de U_1 a U_3 , y a la derecha si disminuyen de U_3 a U_1 . Para $w > w_{cr}$, si los frentes disminuyen de U_3 a U_1 se mueven a la izquierda, y si aumentan se mueven a la derecha.

Para calcular w_{cl} y w_{cr} , empezamos fijando a y buscando un valor $w = w_0$ en el cual las soluciones estacionarias existen para una gran red. Ahora disminuimos o aumentamos w desde este valor hasta que obtenemos una solución estacionaria $u_n(w)$ cuyo problema de estabilidad lineal tiene un autovalor cero. (Ver figura 15.)

Para w cerca de alguno de sus valores críticos, podemos usar la siguiente fórmula para predecir la velocidad de los frentes para $|w| > |w_c|$:

$$c(a, d, w) \text{ sign}(w - w_c) \frac{\sqrt{\alpha\beta(w - w_c)}}{\pi}.$$

Los parámetros α y β , dados por $\alpha = \sum \phi_n$, $\beta = \frac{1}{2} \sum [-6u_n(w_c) + 2(2 + a)]\phi_n^3$, son funciones de a , d y del valor crítico de w . En estas fórmulas, ϕ es una función propia positiva del problema de estabilidad para $u_n(w_c)$ con $\sum \phi_n^2 = 1$, y $u_n(w_c)$ es una solución estacionaria de $\frac{du_n}{ds}$ con $w = w_c$. Si w no está cerca de sus valores críticos, la velocidad $c(a, d, w)$ debería ser calculada numéricamente.

Una peculiaridad de la ecuación de Nagumo es el escenario para el fallo de propagación del frente. Como aproximamos los valores críticos para a , w o algún otro parámetro de control de la generación de picos apropiado, los perfiles del frente se vuelven menos suaves y aparecen un número de pasos. En el límite, como el parámetro de control tiende a su valor crítico, las regiones de transición entre pasos se vuelven en pasos infinitos, el perfil del frente se vuelve discontinuo, y la velocidad desaparece.

3.3. Mielinación. La ecuación biestable discreta

La mayoría de las fibras nerviosas están bañadas con un material lípido llamado mielina con huecos periódicos expuestos llamados nodos de Ranvier. Esta envoltura del axón aumenta la efectividad de la resistencia de la membrana y disminuye la capacidad. La propagación a lo largo de la fibra con mielina es más rápida que la fibra sin mielina. Un potencial de acción no se propaga a lo largo de la fibra con mielina pero más bien salta de nodo en nodo.

Para modelar la actividad eléctrica en una fibra con mielina asumimos que las corrientes iónicas transmembranales y capacitivas son despreciables, así que a lo largo de la vaina de mielina las corrientes axiales

$$I_e = -\frac{1}{r_e} \frac{\partial V_e}{\partial x},$$

$$I_i = -\frac{1}{r_i} \frac{\partial V_i}{\partial x}$$

son constantes. También asumimos que V no varía dentro de cada nodo de Ranvier (es decir, los nodos son isopotenciales), y que el voltaje en el n -ésimo nodo está dado por V_n . Entonces las corrientes axiales entre el nodo n y el nodo $n+1$ son

$$I_e = -\frac{1}{Lr_e}(V_{e,n+1} - V_{e,n}),$$

$$I_i = -\frac{1}{Lr_i}(V_{i,n+1} - V_{i,n})$$

donde L es la longitud de la vaina de mielina entre nodos. La corriente transmembranal total en un nodo está dada por

$$\mu_p = (c_m \frac{\partial V_n}{\partial t} + I_{ion}) = I_{i,n} - I_{i,n+1} = \frac{1}{L(r_i + r_e)}(V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1}), \quad (9)$$

donde μ es la longitud del nodo. Podemos introducir tiempos adimensionales

$$\tau = \frac{t}{C_m R_m} = \frac{t}{\tau_m}$$

(pero no espacios adimensionales), para reescribir (9) como

$$\frac{dV_n}{d\tau} = f(V_n) + D(V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1})$$

donde

$$D = \frac{R_m}{\mu L_p(r_i + r_e)}$$

es el coeficiente de acoplamiento.

Llamamos a esta ecuación la ecuación de cable discreta.

La ecuación biestable discreta es el sistema de ecuaciones

$$\frac{dV_n}{d\tau} = f(V_n) + D(V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1}),$$

donde $f(V)$ tiene la típica forma biestable, como por ejemplo, para $0 < \alpha < 1$,

$$f(V) = aV(V-1)(\alpha-V)$$

o

$$f(V) = -V + H(V - \alpha).$$

Una solución de onda viajera, si existe, satisface la relación especial

$$V_{n+1}(\tau) = V_n(\tau - \tau_d).$$

En otras palabras, el $(n+1)$ -nodo experimenta exactamente la corriente al mismo tiempo que el n -ésimo nodo, pero con tiempo de retraso τ_d . Además, si $V_n(\tau) = V(\tau)$, se sigue de

$$\frac{dV_n}{d\tau} = f(V_n) + D(V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1})$$

que $V(\tau)$ debe satisfacer la ecuación diferencial de retraso

$$\frac{dV}{d\tau} = D(V(\tau + \tau_d) - 2V(\tau) + V(\tau - \tau_d)) + f(V(\tau)).$$

Si la función $V(\tau)$ es suficientemente suave y si τ_d es suficientemente pequeño, entonces podemos aproximar $V(\tau + \tau_d)$ con su serie de Taylor

$$V(\tau + \tau_d) = \sum_{n=0} \frac{1}{n!} V^{(n)}(\tau) \tau_d^n,$$

así que

$$\frac{dV}{d\tau} = D(V(\tau + \tau_d) - 2V(\tau) + V(\tau - \tau_d)) + f(V(\tau))$$

está aproximado por la ecuación diferencial

$$D(\tau_d^2 V_{\tau\tau} + \frac{\tau_d^4}{12} V_{\tau\tau\tau\tau}) - V_\tau + f(V) = 0$$

ignorando los términos de orden τ_d^6 y más.

Supongamos ahora que τ_d es pequeño. La ecuación de orden principal es

$$D\tau_d^2 - V_\tau + f(V) = 0$$

que tiene solución $V_0(\tau) = U(c\tau)$, que estipula $D\tau_d^2 = \frac{1}{c^2}$, donde U es la solución de frente viajero de la ecuación biestable $U_{\xi\xi} - cU_\xi + f(U) = 0$ y c es la velocidad adimensional de onda para la ecuación continua. La velocidad de onda s es la distancia internodal $L + \mu$ dividida por el tiempo de retraso $\tau_m \tau_d$, así que

$$s = \frac{L + \mu}{\tau_m \tau_d} = (L + \mu)c \frac{\sqrt{D}}{\tau_m}.$$

Para la fibra nerviosa con mielina sabemos que

$$D = \frac{R_m}{\mu L_p (r_i + r_e)}.$$

Si ignoramos la resistencia extracelular, encontramos una aproximación de orden principal de la velocidad de

$$s = \frac{L + \mu}{\sqrt{\tau_m L}} \frac{c}{2c_m} \sqrt{\frac{d}{R_m R_c}}$$

dando un cambio en la velocidad comparada con la fibra sin mielina por el factor

$$\frac{L + \mu}{\sqrt{\tau_m L}}.$$

Si estimamos $L = 100d$ y tomamos $\mu = 1\mu m$, este aumento en la velocidad es por un factor de $10\sqrt{\frac{d}{10^{-6}m}}$, que es bastante sustancial. Empíricamente es conocido que la mejora de velocidad de la fibra con mielina comparada con la fibra sin mielina es un factor sobre $6\sqrt{\frac{d}{10^{-6}m}}$.

3.4. Construcción asintótica de pulsos

Como discutiremos abajo, una condición inicial apropiada evoluciona hacia un pulso. En particular, necesitamos fijar los parámetros $d > 0$, $a < a_{ci}(d)$ (el caso $a > a_{cr}(d)$ se sigue por simetría), y ϵ más pequeño que un cierto valor crítico, $\epsilon_c(a, d)$. Esta última condición también se mantiene para el sistema continuo FHN, que tiene dos soluciones de pulso (una estable y otra inestable) para $\epsilon < \epsilon_c$. Estas soluciones se juntan en ϵ_c y dejan de existir para un ϵ grande.

Un pulso consiste en regiones de variación suave de u en la escala de tiempo t , separadas por interfaces agudas en las que u varía rápidamente en la escala de tiempo $T = \frac{t}{\epsilon}$.

En las regiones donde u varía suavemente, establecemos $\epsilon = d = 0$, de este modo obteniendo el problema reducido

$$u_n(2 - u_n)(u_n - a) - v_n = 0$$

y

$$\frac{dv_n}{dt} = u_n - Bv_n.$$

Estas regiones están separadas por interfaces agudas (frentes moviéndose) en las cuales u varía rápidamente como $u_n(t) = u(z)$, $v_n(t) = v(z)$, con $z = n - \frac{ct}{\epsilon}$. Aquí, a primer orden,

$$-c \frac{du}{dz} = d[u(z+1) - 2u(z) + u(z-1)] + u(z)(2 - u(z))(a - u(z)) - v,$$

$$-c \frac{dv}{dz} = 0.$$

Así, v es una constante igual al valor $v_n(t)$ en el último punto en la región de variación suave antes del frente. La ecuación $-c \frac{du}{dz}$ tiene una solución de frente de onda como discutimos en la sección previa. Ahora podemos estudiar diferentes regiones en la descripción asintótica de un pulso como sigue:

1) La región de variación suave de u en frente del pulso, descrita por $u_n(2 - u_n)(u_n - a) - v_n = 0$ y $\frac{dv_n}{dt} = u_n - Bv_n$. En esta región, $u_n = U_1(v_n)$, así que $\frac{dv_n}{dt} = U_1(v_n) - Bv_n$, y los datos iniciales evolucionan exponencialmente rápido hacia equilibrio, $u_n = v_n = 0$.

2) El borde delantero del pulso. Sea $v(t)$ el valor de v_n en el último punto de la región en frente del pulso. Finalmente, $v \rightarrow 0$. En el borde delantero $u_n(t) = u(n - \frac{ct}{\epsilon})$, es un frente de onda moviéndose hacia la derecha con velocidad $C = \frac{c(a, d, v)}{\epsilon}$ medido en puntos por unidad de tiempo t . Tenemos las condiciones de frontera $u(-\infty) = U_3(v)$ y $u(+\infty) = U_1(v)$ para el perfil monótono decreciente $u(z)$ que satisface $-c \frac{du}{dz}$. Es conveniente llamar $c(v) = c(a, d, v)$. Finalmente, $C = \frac{c_-(0)}{\epsilon}$, y u_n disminuye desde $u_n = 2$ a $u_n = 0$ cruzando el borde delantero del pulso.

3) La región entre frentes. $u_n = U_3(v_n)$ y $\frac{dv_n}{dt} = U_3(v_n) - Bv_n$. Hay un número finito de puntos en esta región. En su extrema derecha, $v_n = v \rightarrow 0$. Como nos movemos hacia la izquierda, v_n aumenta hasta llegar a cierto valor $V(t)$ correspondiente al frente de onda de salida o colgante.

4) El frente de onda colgante. $v_n(t) = v(z = v)$, y $u_n(t) = u(z)$ obedece $-c \frac{du}{dz}$ con condiciones de frontera $u(-\infty) = U_1(v)$ y $u(+\infty) = U_3(v)$. Este frente aumenta monótonamente con z , y se mueve con velocidad $C = \frac{c(a, d, V)}{\epsilon}$ medido en puntos por unidad de tiempo t . Es conveniente denotar $c_+(v) = c(a, d, V)$. Deberíamos indicar como determinar V abajo. Claramente, si el pulso se mueve de forma rígida, deberíamos tener $c_+(V) = c_-(0)$ después de un periodo transitorio suficientemente largo.

5) Cola del pulso. De nuevo $u_n = U_1(v_n)$ y $\frac{dv_n}{dt} = U_1(v_n) - Bv_n$. Suficientemente lejos de la izquierda, $v_n = u_n = 0$.

El número de puntos entre los frentes de onda del pulso no es arbitrario: puede ser calculado siguiendo un argumento debido a Keener para el caso continuo. Sea τ el retraso entre frentes, es decir, el tiempo transcurrido desde el instante en que el frente delantero atraviesa el punto $n = N$ al instante cuando el frente colgante está en $n = N$. Claramente,

$$T = \int_{v(t-\tau)}^{V(t)} \frac{dv}{U_3(v) - Bv}.$$

El número de puntos entre frentes, $l(t)$, puede calcularse como

$$l = \frac{1}{\epsilon} \int_{t-\tau}^t c_-(v(t)) dt.$$

Por otra parte, la separación entre frentes satisface la ecuación

$$\frac{dl}{dt} = \frac{c_-(v(t)) - c_+(V(t))}{\epsilon}$$

Las tres ecuaciones anteriores pueden resolverse para obtener las tres incógnitas τ , l y $V(t)$. (La función $v(t)$ está determinada resolviendo $\frac{dv_n}{dt} = u_n - Bv_n$ con $u_n = U_1(v_n)$ en la región a la izquierda del frente delantero.)

Después de un periodo de transición, $v(t) \rightarrow 0$ y $V(t) \rightarrow V$ (un valor constante), así que tenemos las expresiones sencillas

$$\tau = \int_0^V \frac{dv}{U_3 - B(v)},$$

$$\frac{dl}{dt} = \frac{c_-(0) - c_+(V)}{\epsilon},$$

en lugar de

$$\tau = \int_{v(t-\tau)}^{V(t)} \frac{dv}{U_3(v) - Bv}$$

y

$$\frac{dl}{dt} = \frac{c_-(v(t)) - c_+(V(t))}{\epsilon}$$

respectivamente. El número de puntos en la parte de arriba del pulso es ahora

$$l = \frac{c_-(0)\tau}{\epsilon} = \frac{c_-(0)\tau}{\epsilon} \int_0^v \frac{dv}{U_3 - Bv}.$$

Esta ecuación produce V como una función de l . Entonces

$$\frac{dl}{dt} = \frac{c_-(0) - c_+(V)}{\epsilon}$$

se convierte en una ecuación diferencial autónoma para l que tiene una solución estable constante en $l = l^*$ tal que $c_-(0) = c_+(V(l^*))$: en $l = l^*$, el lado derecho de

$$\frac{dl}{dt} = \frac{c_-(0) - c_+(V)}{\epsilon}$$

tiene una pendiente

$$-[U_3(V - BV)] \frac{c'_+(V)}{c_-(0)} < 0.$$

Recapitulando, para condiciones iniciales apropiadas, los frentes delantero y colgante de un pulso evolucionan hasta que l llega a su valor estable en el cual

$$c_-(0) = c_+(V(l^*))$$

y

$$l = \frac{c_-(0)\tau}{\epsilon} = \frac{c_-(0)\tau}{\epsilon} \int_0^v \frac{dv}{U_3 - Bv}$$

se sostiene. Para calcular l^* , primero determinamos $V^* = V(l^*)$ usando $c_-(0) = c_+(V(l^*))$. Entonces calculamos $\tau = \tau^*$ (que no dependen de ϵ) desde

$$\tau = \int_0^v \frac{dv}{U_3 - Bv}$$

y

$$l^* = \frac{c_-(0)\tau^*}{\epsilon}.$$

Nuestra construcción fracasa si el número de puntos entre los frentes cae por debajo de 1. Esto produce un límite superior para el valor crítico de ϵ por encima del cual la propagación del pulso falla: $\epsilon_c c_-(0)\tau^*$. La longitud asintótica de la cola del pulso se obtiene primero calculando el tiempo necesario para que v_n vaya de 0 a $V(l^*)$ a la izquierda del frente colgante:

$$T = \int_0^v \frac{dv}{[U_1(v) - v]}.$$

La longitud de la cola es entonces

$$L = \frac{c_-(0)T}{\epsilon}.$$

3.5. Fracaso en la propagación

La diferencia más significativa entre las ecuaciones discreta y continua es que el sistema discreto tiene un umbral de acoplamiento para la propagación, mientras que el modelo continuo permite la propagación en todas las fuerzas de acoplamiento.

Esto se ve enseguida desde

$$s = \frac{c\lambda_m}{\tau_m} = \frac{c}{2c_m} \sqrt{\frac{d}{R_m R_c}}$$

que para la ecuación de cable continua, cambios continuos en los parámetros físicos conducen a cambios continuos en la velocidad de propagación. Además, la velocidad no puede ser conducida a cero a menos que el diámetro sea cero o las resistencias o capacidad sean infinitas.

No es el caso del sistema discreto, y la propagación puede fallar si el coeficiente de acoplamiento es demasiado pequeño.

Esto es fácil de entender cuando nos damos cuenta que si la fuerza de acoplamiento es muy débil, así la resistencia internodal es grande, el flujo de corriente desde un nodo excitado a un nodo no excitado puede ser tan pequeño que el umbral de un nodo no excitado no está excedido, y la propagación no puede continuar.

Buscamos soluciones permanentes (independientes del tiempo, $\frac{dV_n}{d\tau} = 0$) de la ecuación discreta

$$\frac{dV_n}{d\tau} = f(V_n) + D(V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1}).$$

La motivación de esto viene del principio del máximo y argumento de comparación. Una muestra es que si dos conjuntos de datos iniciales para la ecuación biestable discreta están ordenados inicialmente, las soluciones correspondientes permanecerán ordenadas todo el tiempo. Se sigue que si la ecuación biestable discreta tiene una solución de frente estacionaria monótona creciente, entonces no puede haber una solución de onda de frente viajero.

Una solución de frente permanente de la ecuación biestable discreta es una sucesión V_n satisfaciendo la ecuación en diferencias finitas

$$0 = D(V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1}) + f(V_n)$$

para todo entero n , con $V_n \rightarrow 1$ cuando $n \rightarrow \infty$ y $V_n \rightarrow 0$ cuando $n \rightarrow -\infty$.

Podemos mostrar (Keener, 1987 [17]) que para una función biestable f , hay un número $D^* > 0$ tal que para $D \leq D^*$, la ecuación biestable discreta tiene una solución permanente, que es fallo de propagación. Para entender el comportamiento de este umbral de acoplamiento, resolvemos

$$0 = D(V_{n+1} - 2V_n + V_{n-1}) + f(V_n)$$

en el caso especial de la dinámica de a trozos lineal

$$f(V) = -V + H(V - \alpha),$$

con $0 < \alpha < 1$. Como la ecuación discreta con dinámica $f(V) = -V + H(V - \alpha)$ es lineal, la solución homogénea puede expresarse como una combinación lineal de potencias de algún número λ como

$$V_n = A\lambda^n + B\lambda^{-n},$$

donde λ es una solución de la ecuación polinomial característica

$$\lambda^2 - (2 + \frac{1}{D})\lambda + 1 = 0.$$

Nótese que eso implica que

$$D = \frac{\lambda}{(\lambda - 1)^2}.$$

La ecuación característica tiene dos raíces posibles, una mayor y otra menor que 1. Sea λ la raíz menor que 1. Entonces, teniendo en cuenta las condiciones en $\pm\infty$, escribimos la solución como

$$V_n = \begin{cases} 1 + A\lambda^n & n \geq 0 \\ B\lambda^{-n} & n < 0 \end{cases} \quad (10)$$

Esta expresi3n de V_n debe satisfacer tambi3n la ecuaci3n biestable discreta lineal a trozos para $n = -1, 0$. As3,

$$D(V_1 - 2V_0 + V_{-1}) = V_0 - 1,$$

$$D(V_0 - 2V_{-1} + V_{-2}) = V_{-1},$$

donde $V_n \geq \alpha \ \forall n \geq 0$, y $V_n \leq \alpha \ \forall n \leq 0$.

Sustituy3ndolo en $D = \frac{\lambda}{(\lambda-1)^2}$, y resolviendo para A y B , entonces

$$B = A + 1 = \frac{1}{(1 + \lambda)}.$$

Finalmente, esta es una soluci3n $\forall n$, a condici3n de $V_0 \geq \alpha$. Como

$$V_0 = B = \frac{1}{(1 + \lambda)},$$

necesitamos

$$\frac{1}{(1 + \lambda)} \geq \alpha$$

o

$$\lambda \leq \frac{1 - \alpha}{(\alpha)}.$$

Sin embargo, cuando $\lambda < 1$, D es una funci3n creciente de λ , as3

$$\lambda \leq \frac{1 - \alpha}{(\alpha)}$$

siempre que

$$D \leq D\left(\frac{1 - \alpha}{(\alpha)}\right) = \frac{\alpha(1 - \alpha)}{(2\alpha - 1)^2} = D^*.$$

En otras palabras, hay una onda permanente, excluyendo propagaci3n, siempre que el acoplamiento es peque1o, con $D \leq D^*$.

Como α es una medida de excitabilidad en este medio, vemos que cuando el medio es d3bilmente excitable (α est3 cerca de $\frac{1}{2}$) entonces D^* es grande y se necesita muy poca resistencia para interrumpir la propagaci3n.

Por otro lado, cuando α es peque1o, as3 que el medio es altamente excitable, el umbral de resistencia es bastante grande, y la propagaci3n es relativamente dif3cil de parar.

Si empezamos con una condici3n inicial apropiada del pulso, encontramos el escenario del fallo de propagaci3n representado en figuras 16 y 17.

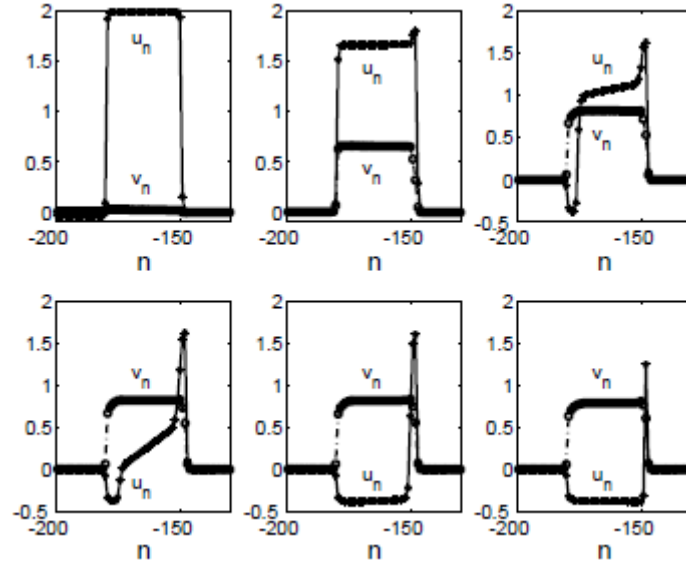


Figura 16: Instantáneas de las variables de excitación y recuperación ilustrando el fracaso de propagación del pulso. Imagen obtenida de [3].

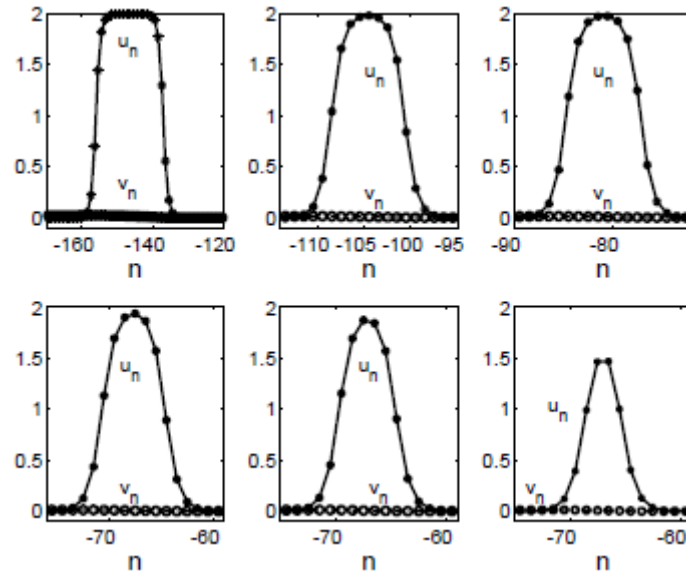


Figura 17: Instantáneas de las variables de excitación y recuperación ilustrando el fracaso de propagación del pulso para otros valores de los parámetros. Imagen obtenida de [3].

4. Método del disparo

Para comenzar, debemos definir lo que son las espinas dendríticas y su importancia para este modelo. Las espinas dendríticas son pequeñas protuberancias de las dendritas, que son las receptoras de las células neuronales y encargadas de la transmisión de estímulos. Las espinas tienen una cabeza bulbosa unida a la dendrita por un tallo estrecho, y son las especializaciones sinápticas más comunes, uniendo axones de otras neuronas. Usaremos [5] para este propósito.

4.1. El modelo

Coombes y Bressloff mostraron en [6] que pueden tratarse analíticamente las dinámicas de membrana activa de espinas mediante el proceso de integrar-disparo, IF por sus siglas en inglés (en lugar de las cinéticas Hodgkin – Huxley mostradas en el Capítulo 2). El modelo resultante Punta-Difuso-Punta (Spike-Diffuse-Spike, SDS) es un sistema para describir la propagación de la onda dendrítica en la espina dorsal, y admite análisis matemático además de soportar pulsos solitarios y ondas viajeras periódicas.

Describamos el modelo considerando un cable dendrítico infinito sin ramificaciones con membrana resonante, y una distribución de las espinas a lo largo de todo el cable. El voltaje $V = V(x, t)$ de membrana está descrito por el sistema de ecuaciones

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} - \frac{V}{\tau} - \frac{1}{c} \left[1 - p(x) \frac{\hat{V} - V}{r_s} \right], \quad (11)$$

$$L \frac{dI}{dt} = -rI + V \quad (12)$$

con x un número real cualquiera, y t real positivo.

C es la capacidad de la membrana celular, $\tau = CR$ es la constante de tiempo de la membrana (pasiva) y D es el coeficiente de difusión del cable. La ecuación de cable estándar está acoplada a una corriente resonante que fluye a través de la trayectoria representada por una inductancia L en series con una resistencia r en un circuito eléctrico 'LRC'.

Las espinas, con distribución $\rho(x)$, están conectadas a la dendrita a través de la resistencia del tronco de la espina r_s y generan una serie de potenciales de acción en sus cabezas de espina dados por la función $\hat{V}(x, t)$. Sea $T_m(x)$ el tiempo m -ésimo de la espina en la posición x , modelamos

$$\hat{V}(x, t) = \sum_m \eta(t - T^m(x))$$

donde $\eta(t)$ especifica la forma universal de un potencial de acción. Estos tiempos de disparo están generados por un mecanismo de disparo tipo IF:

$$T^m = \inf\{t | U(x, t) \geq h, t \geq T^{m-1}(x) + \tau_R\}.$$

La función $U(x, t)$ que juega el papel de generador de potenciales de acción en las cabezas de espina evoluciona acorde a

$$\hat{c} \frac{\partial U}{\partial t} = -\frac{U}{\hat{r}} + \frac{V - U}{r_s}$$

sujeto a la condición de reinicio $U(x, t^+) = U_{res}$ cuando $U(x, t)$ llega al nivel umbral h , con $U_{res} < h$. Los parámetros \hat{c} y \hat{r} describen la capacidad y resistencia en la membrana de la cabeza de la espina respectivamente. Se considera una forma simple de potencial de acción dado por un pulso rectangular

$$\rho(t) = \rho_0 \Theta(t) \Theta(\tau_s - t)$$

con fuerza ρ_0 y duración τ_s . Aquí $\Theta(t)$ es la función de paso de Heaviside. El término τ_r en

$$T^m = \inf\{t | U(x, t) \geq h, t \geq T^{m-1}(x) + \tau_R\}$$

representa una escala de tiempo refractario para controlar eventos de picos de espinas activas y $\tau_r \geq \tau_s$. Este modelo puede reducirse al modelo original SDS haciendo tender r a infinito para la resistencia en el circuito 'LRC'.

4.2. Límite continuo

Consideramos ahora una distribución constante de la espina, $\rho(x) = \rho$ para todo x , y mostramos cómo se pueden construir explícitamente los perfiles de ondas viajeras solitarias y periódicas. Consideramos el tiempo de disparo de una onda viajera periódica Γ como

$$T^m(x) = \frac{x}{s} + (m-1)\Delta$$

donde s denota la velocidad de la onda y $m = 1, 2, \dots$. Una onda solitaria que hace que la cabeza de la espina en x llegue al umbral solo una vez, entonces puede describirse por el tiempo de disparo $T^1(x) = \frac{x}{s}$. Introduciendo un sistema de referencia móvil $\xi = t - \frac{x}{s}$ las soluciones de onda viajera de (11) y (12) satisfacen

$$\begin{aligned} \frac{D}{s^2} V_{\xi\xi} - V_{\xi} - \left(\frac{1}{\tau} + \frac{p}{cr_s}\right)V - \frac{1}{c} + \frac{\rho\eta_0}{cr_s} \Theta(\xi)\Theta(\tau_s - \xi) &= 0, \\ LI_{\xi} &= -rI + V \end{aligned}$$

donde $V_{\xi} = \frac{dV}{d\xi}$ y $I_{\xi} = \frac{dI}{d\xi}$. La ecuación característica de este sistema de ecuaciones diferenciales describe soluciones de la forma $e^{\lambda\xi}$ para el problema homogéneo y tiene la forma

$$\lambda^3 + \left[\frac{r}{L} - \frac{s^2}{D}\right] \lambda^2 - \frac{s^2}{D} \left[\frac{r}{L} + \left(\frac{1}{\tau} + \frac{p}{cr_s}\right)\right] \lambda - \frac{s^2}{DL} \left[\left(\frac{1}{\tau} + \frac{p}{cr_s}\right)r + \frac{1}{c}\right] = 0.$$

Las raíces de este polinomio cúbico, λ_i , $i = 1, 2, 3$, están restringidas para los dos siguientes casos:

Caso (I): λ_1 real positivo, $\lambda_{2,3}$ real negativo.

Caso (II): λ_1 real positivo, $\lambda_{2,3} = \alpha \pm \beta$ complejo, con α real negativo.

Para las soluciones del pulso viajero que se acercan a cero en el límite $\xi \rightarrow \pm\infty$ y cuando λ_i es un número real (es decir Caso(I)) la solución de

$$\begin{aligned} \frac{D}{s^2} V_{\xi\xi} - V_{\xi} - \left(\frac{1}{\tau} + \frac{p}{cr_s}\right)V - \frac{1}{c} + \frac{\rho\eta_0}{cr_s} \Theta(\xi)\Theta(\tau_s - \xi) &= 0, \\ LI_{\xi} &= -rI + V \end{aligned}$$

toma la forma

$$I(\xi) = \begin{cases} c_1 e^{\lambda_1 \xi}, & -\infty < \xi \leq 0 \\ c_2 e^{\lambda_1 \xi} + c_3 e^{\lambda_2 \xi} + c_4 e^{\lambda_3 \xi} + Q, & 0 \leq \xi \leq \tau_s \\ c_5 e^{\lambda_2 \xi} + c_6 e^{\lambda_3 \xi}, & \xi \geq \tau_s \end{cases} \quad (13)$$

$$V(\xi) = LI_{\xi}(\xi) + rI(\xi), \text{ donde } Q = \rho\eta_0 \left[r_s \left(\left(\frac{1}{\tau} + \frac{p}{cr_s} \right) rC + 1 \right) \right]^{-1}.$$

Asegurando la continuidad de $I(\xi)$, $V(\xi)$ y $V_{xi}(\xi)$ en $\xi = 0$ y $\xi = \tau_s$ los coeficientes desconocidos pueden establecerse como sigue

$$\begin{aligned} c_1 &= c_3 \frac{\lambda_2(\lambda_3 - \lambda_2)}{\lambda_1(\lambda_3 - \lambda_1)} (1 - e^{-\lambda_1 \tau_s}), & c_2 &= c_3 \frac{\lambda_2(\lambda_3 - \lambda_2)}{\lambda_1(\lambda_3 - \lambda_1)} (e^{-\lambda_1 \tau_s}), & c_3 &= Q \frac{\lambda_1 \lambda_3}{(\lambda_2 - \lambda_1)(\lambda_3 - \lambda_2)}, \\ c_4 &= -c_3 \frac{\lambda_2(\lambda_2 - \lambda_1)}{\lambda_3(\lambda_3 - \lambda_1)}, & c_5 &= c_3 (1 - e^{-\lambda_2 \tau_s}), & c_6 &= -c_3 \frac{\lambda_2(\lambda_2 - \lambda_1)}{\lambda_3(\lambda_3 - \lambda_1)} (1 - e^{-\lambda_3 \tau_s}). \end{aligned}$$

Si las raíces del polinomio

$$\lambda^3 + \left[\frac{r}{L} - \frac{s^2}{D}\right] \lambda^2 - \frac{s^2}{D} \left[\frac{r}{L} + \left(\frac{1}{\tau} + \frac{p}{cr_s}\right)\right] \lambda - \frac{s^2}{DL} \left[\left(\frac{1}{\tau} + \frac{p}{cr_s}\right)r + \frac{1}{c}\right] = 0$$

son complejas, (es decir, caso II) la solución de $I(\xi)$ tiene la forma

$$I(\xi) = \begin{cases} \overline{c_1} e^{\lambda_1 \xi}, & -\infty < \xi \leq 0 \\ \overline{c_2} e^{\lambda_1 \xi} + e^{\alpha \xi} [\overline{c_3} \cos(\beta \xi) + \overline{c_4} \sin(\beta \xi)] + Q, & 0 \leq \xi \leq \tau_s \\ e^{\alpha \xi} [\overline{c_5} \cos(\beta \xi) + \overline{c_6} \sin(\beta \xi)], & \xi \geq \tau_s \end{cases} \quad (14)$$

y los coeficientes $\overline{c_1}, \dots, \overline{c_6}$ pueden establecerse también para las condiciones de continuidad (ver apéndice A para más detalles).

La velocidad del pulso viajero puede encontrarse a lo largo de las líneas descritas en [6] para el modelo SDS con un cable pasivo al exigir que el proceso IF en la cabeza de la espina llegue al umbral h en $\xi = 0$. En el marco de onda viajera la dinámica para el proceso IF tiene la forma

$$U_\xi = -\epsilon_0 U + \frac{V}{\hat{c}r_s}$$

donde

$$\epsilon_0 = \frac{(\frac{1}{\hat{r}} + \frac{1}{r_s})}{\hat{C}}.$$

Resolviendo este sistema de primer orden con las condiciones $\lim_{\xi \rightarrow -\infty} U(\xi) = 0$ y $U(0) = h$ llegamos a

$$h = \frac{1}{\hat{c}r_s} \int V(\xi') e^{\xi_0 \xi'} d\xi'.$$

Esto produce una ecuación implícita para la velocidad del pulso en función de los parámetros del sistema:

$$h = q \frac{(L\lambda_1 + r)}{\hat{c}r_s(\lambda_1 + \epsilon_0)}$$

donde $q = c_1$ para el caso I y $q = \bar{c}_1$ para el caso II.

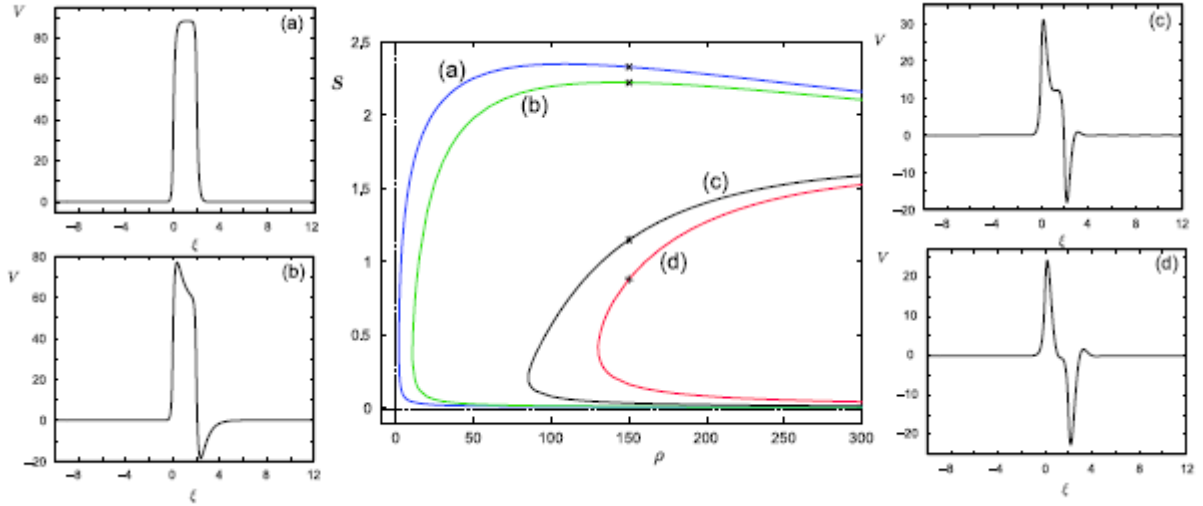


Figura 18: Velocidad del pulso viajero en función de la densidad de la espina ρ . (a) Membrana pasiva ($r \rightarrow \infty$), (b) $r = 0,1$, $L = 0,1$, (c) $r = 0,01$, $L = 0,01$ y (d) $r = 0,001$, $L = 0,01$. Los perfiles de pulsos viajeros se muestran para $\rho = 150$ y (a) $s = 2,3291$, (b) $s = 2,2226$, (c) $s = 1,1490$, y (d) $s = 0,8818$. Otros parámetros son $h = 0,25$, $\hat{C} = 1$, $\hat{r} = 1$. Imagen tomada de [5].

Esta expresión puede resolverse numéricamente para s . Un ejemplo aparece en la figura 18 (parcela de en medio) demuestra la velocidad de un pulso viajero en función de la densidad de la espina dorsal ρ . Las diferentes curvas demuestran cómo varía la velocidad para las diferentes elecciones de los parámetros r y L . La aplicación de un análisis de estabilidad lineal a este modelo, así como las simulaciones numéricas directas, indican que la rama más rápida es la estable (presentado en [6]).

Las cuatro parcelas más pequeñas en la figura 18 indicadas por (a), (b), (c) y (d) muestran los ejemplos de perfiles de los pulsos viajeros estables para los parámetros marcados por cruces en las curvas de velocidad correspondientes. Obsérvese que la curva de velocidad (a) y el perfil correspondiente de un pulso se obtienen en el límite $r \rightarrow \infty$ que recupera los resultados obtenidos en [6] para una membrana dendrítica pasiva.

La propagación de un pulso doble puede estudiarse en la misma línea suponiendo que ocurren dos eventos de disparo desde la cabeza de la espina en la posición x en los tiempos de disparo $T^1(x) = \frac{x}{s}$ y $T^2(x) = \frac{x}{s} + \Delta$. En este caso la solución de las ecuaciones (11)-(12) con λ_i real (caso I) toma la forma

$$I(\xi) = \begin{cases} c_1 e^{\lambda_1 \xi}, & -\infty < \xi \leq 0 \\ c_2 e^{\lambda_1 \xi} + c_3 e^{\lambda_2 \xi} + c_4 e^{\lambda_3 \xi} + Q, & 0 \leq \xi \leq \tau_s \\ c_5 e^{\lambda_1 \xi} + c_6 e^{\lambda_2 \xi} + c_7 e^{\lambda_3 \xi}, & \tau_s \leq \xi \leq \Delta \\ c_8 e^{\lambda_1 \xi} + c_9 e^{\lambda_2 \xi} + c_{10} e^{\lambda_3 \xi} + Q, & \Delta \leq \xi \leq \Delta + \tau_s \\ c_{11} e^{\lambda_2 \xi} + c_{12} e^{\lambda_3 \xi}, & \Delta + \tau_s \leq \xi < \infty \end{cases} \quad (15)$$

$$V(\xi) = LI_\xi(\xi) + rI(\xi),$$

y los coeficientes desconocidos c_1, \dots, c_{12} pueden establecerse desde las condiciones de continuidad en $\xi = 0$, $\xi = \tau_s$, $\xi = \Delta$ y $\xi = \Delta + \tau_s$. Es sencillo de modificar la ecuación (15) para el caso II cuando dos de los autovalores son complejos (ver apéndice B) y los coeficientes desconocidos pueden establecerse pidiendo la continuidad de las soluciones en cada intervalo de ξ .

La velocidad de un pulso viajero doble puede establecerse pidiendo que la cabeza de la espina alcance el umbral en $\xi = 0$ y $\xi = \Delta$. Aquí asumimos que la función $U(\xi)$ se mantiene en el nivel de reinicio $U_{res} = 0$ para un tiempo τ_s después de un evento de subida ó aumento. Entonces la velocidad puede establecerse resolviendo el sistema de ecuaciones para s y Δ desconocidos:

$$h = \frac{1}{\hat{c}r_s} \int_{-\infty}^0 V(\xi') e^{\epsilon_0 \xi'} d\xi', \quad (16)$$

$$h = \frac{e^{-\epsilon_0 \Delta}}{\hat{c}r_s} \int_{\tau_s}^{\Delta} V(\xi') e^{\epsilon_0 \xi'} d\xi'. \quad (17)$$

Después de integrar la ecuación (16), tiene la misma forma que la ecuación $h = q \frac{(L\lambda_1 + r)}{\hat{c}r_s(\lambda_1 + \epsilon_0)}$. La integral en (17) puede encontrarse para ambos casos, I y II. Para λ_i real, toma la forma

$$h = \frac{1}{\hat{c}r_s} \left[\frac{c_5(e^{\lambda_1 \Delta} - e^{\lambda_1 \tau_s + \epsilon_0(\tau_s - \Delta)})(L\lambda_1 + r)}{\lambda_1 + \epsilon_0} + \frac{c_6(e^{\lambda_2 \Delta} - e^{\lambda_2 \tau_s + \epsilon_0(\tau_s - \Delta)})(L\lambda_2 + r)}{\lambda_2 + \epsilon_0} + \frac{c_7(e^{\lambda_3 \Delta} - e^{\lambda_3 \tau_s + \epsilon_0(\tau_s - \Delta)})(L\lambda_3 + r)}{\lambda_3 + \epsilon_0} \right] \quad (18)$$

(Ver apéndice B para λ_i del caso II).

La figura 19a muestra la velocidad de un pulso doble como función de la densidad de la columna ρ para los parámetros $r = 0,001$ y $L = 0,01$ (curva negra sólida). Las velocidades de pulsos singular y doble son muy similares entre sí (véase el gráfico interior de esta figura). Esto puede explicarse en la figura 19b que muestra el periodo Δ como función de ρ . Los valores de Δ son razonablemente grandes y, por lo tanto, los dos pulsos sólo interactúan débilmente. La figura 19c y 19d muestran los perfiles de las ondas lenta y rápida respectivamente cuando $\rho = 140$.

Para estudiar una onda viajera rápida consideramos los tiempos de disparo $T^m(x) = \frac{x}{s} + (m-1)\Delta$ con $m = 1, 2, \dots$. Entonces la solución de (11)-(12) con λ_i real (caso I) toma la forma

$$I(\xi) = \begin{cases} c_1 e^{\lambda_1 \xi} + c_2 e^{\lambda_2 \xi} + c_3 e^{\lambda_3 \xi} + Q, & 0 \leq \xi \leq \tau_s \\ c_4 e^{\lambda_1 \xi} + c_5 e^{\lambda_2 \xi} + c_6 e^{\lambda_3 \xi}, & \tau_s \leq \xi \leq \Delta \end{cases} \quad (19)$$

$$V(\xi) = LI_\xi(\xi) + rI(\xi),$$

y los coeficientes desconocidos c_1, \dots, c_6 pueden establecerse con la continuidad y periodicidad de las soluciones. La forma de la solución (19) para el caso II se da en el apéndice 3.

La figura 20 demuestra un ejemplo de una onda viajera periódica para alguna elección de los parámetros. La velocidad de tal onda puede determinarse exigiendo que el proceso IF en la cabeza de la espina alcance el umbral en $\xi = \Delta$, es decir, desde la condición $U(\Delta) = h$. Esta condición conduce a la ecuación (17) que define implícitamente una relación de dispersión $s = s(\Delta)$ dando la velocidad de onda s como función de periodo Δ .

La figura 21 muestra un ejemplo de una curva de dispersión en nuestro modelo. Uno puede notar un comportamiento oscilatorio en las ramas superior e inferior de la curva de dispersión. Para una mejor vista de las parcelas magnificadas de las áreas marcadas por rectángulos, se muestran en las figuras 21A

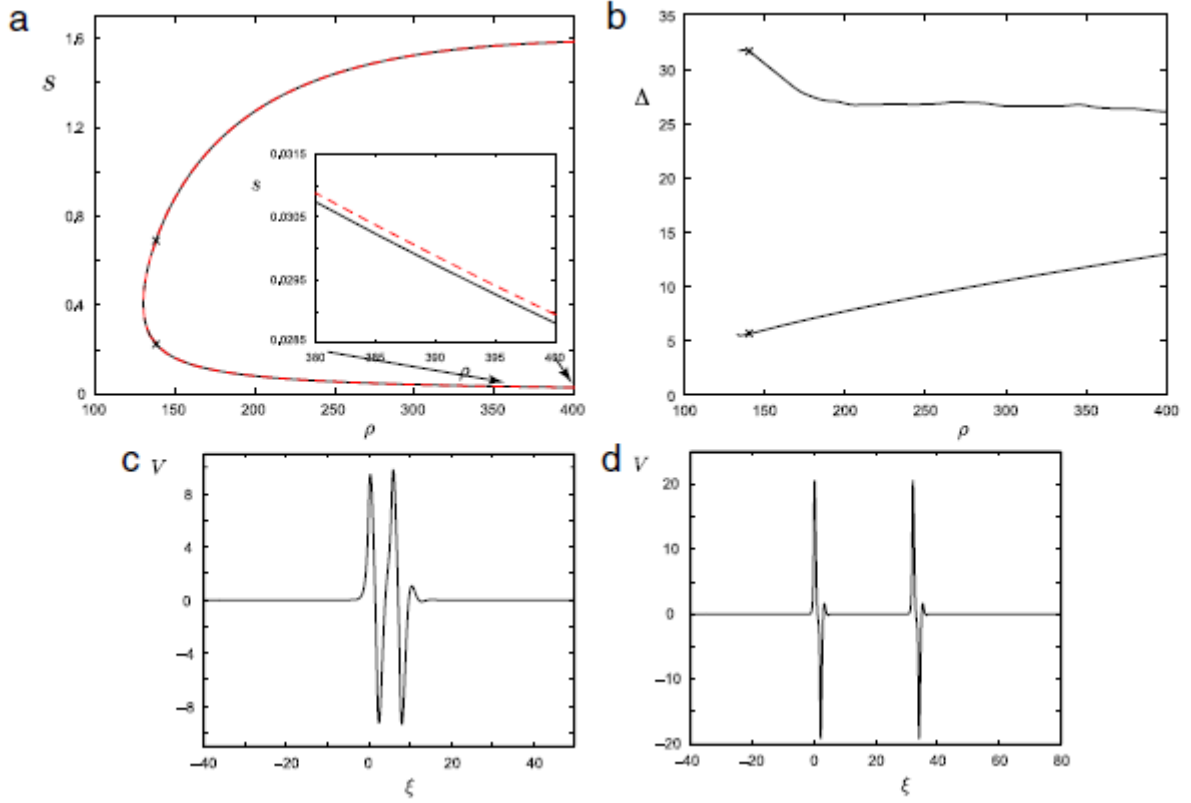


Figura 19: A: Velocidad de un pulso doble (curva negra) y un pulso solitario (curva discontinua roja) en función de la densidad de la espina ρ . El cuadro interior es una vista ampliada de una parte de la rama baja cuando ρ está entre 380 y 400. B: Periodo Δ de un pulso doble en función de la densidad de la espina ρ . C y D: Dos perfiles de pulsos doble cuando $\rho = 140$ (indicado por cruces en A y en B). Parámetros: $r = 0,001$, $L = 0,01$, $U_{res} = 0$, $\tau_R = \tau_s$, (C) $s = 0,2104$, $\Delta = 5,5907$, (D) $s = 0,7292$, $\Delta = 31,858$. El resto de parámetros son como la figura 16. Imagen tomada de [5].

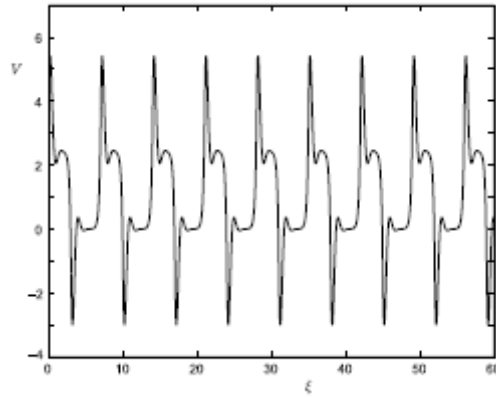


Figura 20: Ejemplo de una onda viajera periódica en el modelo de un cable resonante con espinas activas. Imagen tomada de [5].

y 21B. Estas oscilaciones surgen de la naturaleza resonante de la membrana dendrítica y se hacen más pronunciadas cuando $r \rightarrow 0$.

La estabilidad de la onda viajera periódica puede determinarse usando una teoría cinemática (dada en el apéndice D) que indica que la solución del sistema es estable si el gradiente de la curva de dispersión es positivo. Así, la naturaleza oscilatoria de la curva de dispersión conduce a regiones de ondas viajeras

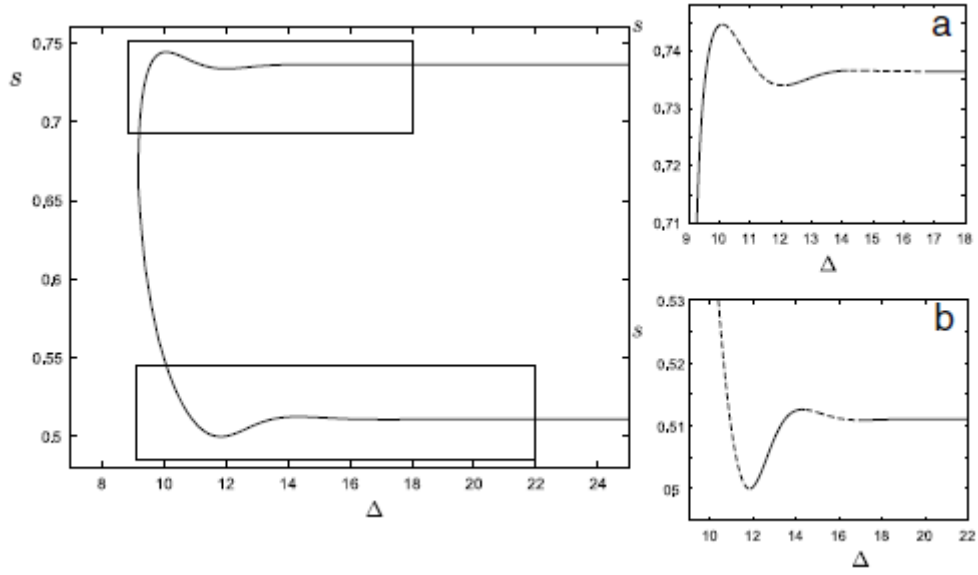


Figura 21: Curva de dispersión $s = s(\Delta)$ de la onda viajera periódica. Las líneas sólidas corresponden a la solución estable y las discontinuas a la solución inestable. Imagen tomada de [5].

periódicas estables (gradiente positivo, línea continua) e inestables (gradiente negativo, línea discontinua). El comportamiento oscilatorio de ambas ramas superior e inferior de la curva de dispersión en nuestro modelo indica la existencia de regiones del parámetro donde coexisten las ondas viajeras periódicas rápidas y lentas estables.

Este tratamiento matemático del estudio de ondas viajeras periódicas puede extenderse naturalmente a ondas de periodicidad múltiple. Por ejemplo, una onda periódica doble puede estudiarse introduciendo dos periodos Δ_1 y Δ_2 ($\Delta_1 < \Delta_2$) y considerando que durante un ciclo periódico los eventos de disparo desde la cabeza de la espina en la posición x se producen en los tiempos de disparo $\frac{x}{s}$, $\frac{x}{s} + \Delta_1$ y $\frac{x}{s} + \Delta_2$.

4.3. Límite discreto

En esta sección consideramos el caso de la distribución discreta de espinas. Asumimos que las espinas están conectadas al cable en los puntos discretos x_n con la función de distribución $\rho(x)$ en la ecuación (11), dada por

$$\rho(x) = \sum_{n \in \Gamma} \delta(x - x_n)$$

donde Γ es un conjunto discreto que pone índices a las espinas. Vamos a usar la notación $I_{sp}(x, t)$ para la corriente total que se pasa al cable desde todas las espinas activas, es decir,

$$I_{sp}(x, t) = \rho(x) \frac{(\hat{V} - V)}{r_s}.$$

Introduciendo la transformación de Laplace con parámetro espectral w ,

$$\mathcal{L}[f(t)] = \tilde{f}(w) = \int_0^\infty f(t) e^{wt} dt,$$

y aplicándolo a las ecuaciones (11) y (12) con las condiciones iniciales $V(x, 0) = 0$ y $I(x, 0) = 0$ obtenemos la siguiente EDO

$$\begin{aligned} -\tilde{V}_{xx} + \gamma^2(w) \tilde{V} &= \frac{\tilde{I}_{sp}}{CD}, \\ \gamma^2(w) &= \frac{1}{D} \left[\frac{1}{\tau} + w + \frac{1}{c(r + wL)} \right], \end{aligned}$$

donde $\tilde{V} = \tilde{V}(x, w)$ y $\tilde{I}_{sp} = \tilde{I}_{sp}(x, w)$. Puede introducirse aquí un nuevo espacio re escalado $X = \gamma(w)X$ y entonces la ecuación

$$-\tilde{V}_{xx} + \gamma^2(w) \tilde{V} = \frac{\tilde{I}_{sp}}{CD}$$

toma la forma

$$-\tilde{V}_{xx} + \tilde{V} = \frac{\tilde{I}_{sp}(\frac{x}{\gamma(w)}, w)}{CD\gamma^2(w)}.$$

Usando la función de Green $\frac{e^{-|x|}}{2}$ del operador $(1 - d_{xx})$ en un dominio infinito, podemos escribir la solución general de

$$-\tilde{V}_{xx} + \tilde{V} = \frac{\tilde{I}_{sp}(\frac{x}{\gamma(w)}, w)}{CD\gamma^2(w)}$$

en la forma siguiente:

$$\tilde{V}(x, w) = \int_{-\infty}^\infty \frac{e^{-|x-y|}}{2} \frac{\tilde{I}_{sp}(\frac{Y}{\gamma(w)}, w)}{CD\gamma^2(w)} dY.$$

Introducimos la función

$$\tilde{G}(x, w) = \frac{e^{-\gamma(w)|x|}}{2D\gamma(w)}$$

y entonces en coordenadas originales la solución $\tilde{V}(x, w) = \int_{-\infty}^\infty \frac{e^{-|x-y|}}{2} \frac{\tilde{I}_{sp}(\frac{Y}{\gamma(w)}, w)}{CD\gamma^2(w)} dY$ toma la forma

$$\tilde{V}(x, w) = \frac{1}{c} \int_{-\infty}^\infty \tilde{G}(x - y, w) \tilde{I}_{sp}(y, w) dy.$$

Realizando la transformación inversa de Laplace $\mathcal{L}^{-1}[\tilde{f}(w)]$ definida por la integral de Bromwich

$$\mathcal{L}^{-1}[\tilde{f}(w)] = f(t) = \frac{1}{2\pi i} \int_{c-i\infty}^{c+i\infty} \tilde{f}(w) e^{wt} dw$$

a la ecuación $\tilde{V}(x, w) = \frac{1}{c} \int_{-\infty}^\infty \tilde{G}(x - y, w) \tilde{I}_{sp}(y, w) dy$ obtenemos

$$V(x, t) = \frac{1}{cr_s} \sum_{k \in \Gamma} \int_0^t G(x - x_k, t - t') x [\tilde{V}(x_k, t') - V(x_k, t')] dt' \quad (20)$$

donde $G(x, t) = \mathcal{L}^{-1}[\tilde{G}(x, w)]$ es la función de Green de la dendrita resonante infinita. Aquí k es el índice de espinas que han sido disparadas. Nótese que en el límite $r \rightarrow \infty$ tomamos $\gamma^2(w) = \frac{(\frac{1}{\tau+w})}{\Delta}$ y recuperamos el modelo original SDS con cable dendrítico puramente pasivo y la función de Green

$$G(x, t) = \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} e^{-x^2/(4Dt) - t/\tau} \Theta(t).$$

La resistencia del cuello de la espina r_s es grande en unidades biofísicas y nos permite aproximar la solución para el voltaje por el primer término en la ecuación (20). Así, asumiendo que cada espina se deja disparar solamente una vez tenemos

$$V(x, t) = \frac{1}{cr_s} \sum_k \int_0^t G(x - x_k, t - t') \eta(t' - T_k) dt',$$

donde los tiempos de disparo son $T_k = T^1(x_k)$ como se definió en

$$T^m = \inf(t | U(x, t) \geq h, t \geq T^{m-1}(x) + \tau_R).$$

Estos tiempos de disparo para la construcción de la solución

$$V(x, t) = \frac{1}{cr_s} \sum_k \int_0^t G(x - x_k, t - t') \eta(t' - T_k) dt'$$

pueden establecerse desde el conjunto de condiciones de umbral $U(x_n, t) = U_n(t) = h$, $n \in \Gamma$ con U_n obtenido integrando

$$\hat{c} \frac{\partial U}{\partial t} = -\frac{U}{\hat{r}} + \frac{V - U}{r_s}$$

con las condiciones iniciales $U_n(0) = 0$.

En particular, para encontrar un nuevo tiempo de disparo $T_{k+1} > \max_k T_k$ tenemos que resolver el conjunto de condiciones de umbral para las funciones

$$U_n(t) = \frac{1}{\hat{c}r_s} \int_0^t e^{\epsilon_0(t'-t)} V(x_n, t') dt'.$$

Para nuestra elección simple de la función $\eta(t) = \eta_0 \Theta(t) \Theta(\tau_s - t)$ tenemos

$$\tilde{V}(x, w) = \frac{\eta_0}{2Dcr_s} \frac{1 - e^{w\tau_s}}{w\gamma(w)} \sum_k e^{-(\gamma(w)|x-x_k|+wT_k)} \quad (21)$$

y

$$\tilde{U}_n(w) = \frac{\eta_0}{2Dc\hat{c}r_s} \frac{1 - e^{-w\tau_s}}{w\gamma(w)(w + \epsilon_0)} \sum_k e^{-(\gamma(w)|x_n-x_k|+wT_k)} \quad (22)$$

Resolviendo el conjunto de condiciones de umbral $\mathcal{L}^{-1}[\tilde{U}_n(w)] = h$ obtenemos un vector de tiempos mostrando que cada espina es capaz de alcanzar el umbral e identificar el menor tiempo de este vector como un nuevo evento de subida.

Como resultado de encontrar una espina nuevamente disparada se ha añadido un término extra a la suma en la ecuación (22), y entonces se repite la misma rutina para obtener eventos de disparo posteriores. Una vez que están determinados los tiempos de disparo, la solución $V(x, t)$ puede construirse fácilmente usando la ecuación (21) y desarrollando

$$\mathcal{L}^{-1}[\tilde{V}(x, w)].$$

En la figura 22 mostramos un gráfico de densidad espacio-tiempo de $V(x, t)$ en nuestro modelo con 40 espinas que están separadas regularmente con espaciado d de la espina. La onda es iniciada desde una espina activa en $x = 0$ en el tiempo $t = 0$ y se propaga de manera intermitente con un gran aumento en voltaje justo después de un evento de disparo individual. La presencia de una membrana resonante produce oscilaciones en la cola de esta onda.

Para el caso de la distribución regular de espinas $x_n = nd$, los tiempo de disparos ocurren en intervalos regulares $T_n = n\Delta$, donde Δ mide el tiempo entre cruces sucesivos de umbral en las cabezas de espina

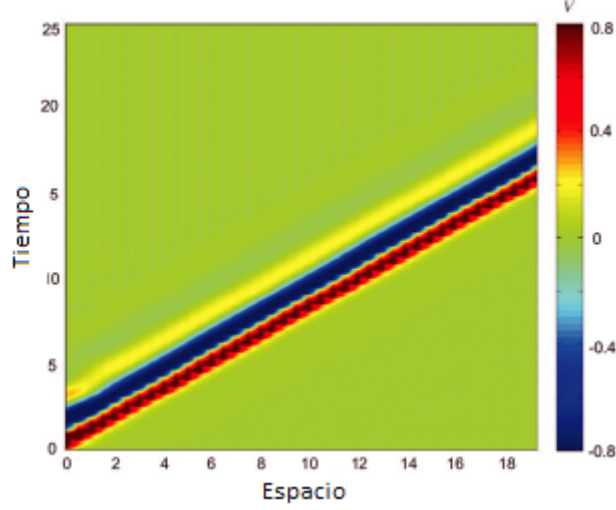


Figura 22: Ejemplo de una onda viajera en el modelo de cable resonante con una distribución discreta de espinas. Imagen tomada de [5].

adyacentes. Aunque una onda solitaria en el modelo discreto viaje con un perfil no constante como muestra la figura 22, la velocidad de la onda está bien definida como $s = \frac{d}{\Delta}$. Esta velocidad puede determinarse por la ecuación implícita

$$\lim_{n \rightarrow \infty} U(nd, n\Delta) = h$$

que da

$$\mathcal{L}^{-1} \left[\frac{1 - e^{-w\tau_s}}{w\gamma(w)(w + \epsilon_0)} \sum_{n=1}^{\infty} e^{-(\gamma(w)nd + wn\Delta)} \right] = \frac{2Dc\hat{r}_s^2}{\eta_0} = h.$$

En la figura 23 trazamos la velocidad s en función de la distancia entre espinas para dos conjuntos diferentes de parámetros r y L . En cada caso la onda deja de propagarse si las espinas están separadas más allá de algún valor crítico (a la derecha del punto límite LP). Generalizando el análisis de estabilidad es posible establecer que, como el modelo continuo, la más rápida de las dos ramas es estable. El recuadro interior de esta figura es una vista agrandada de un pequeño espaciado de espinas, y demuestra que la velocidad de la onda alcanza su máximo para un d pequeño. Variando solo propiedades resonantes de un cable dendrítico es posible obtener un rango de velocidades máximas que el sistema es capaz de soportar. Nótese que estas velocidades máximas son alcanzadas para diferentes valores del espaciado de espinas d en cada caso.

En la siguiente sección se muestra cómo este modelo puede generalizarse a geometrías arbitrarias dendríticas relevantes a neuronas reales.

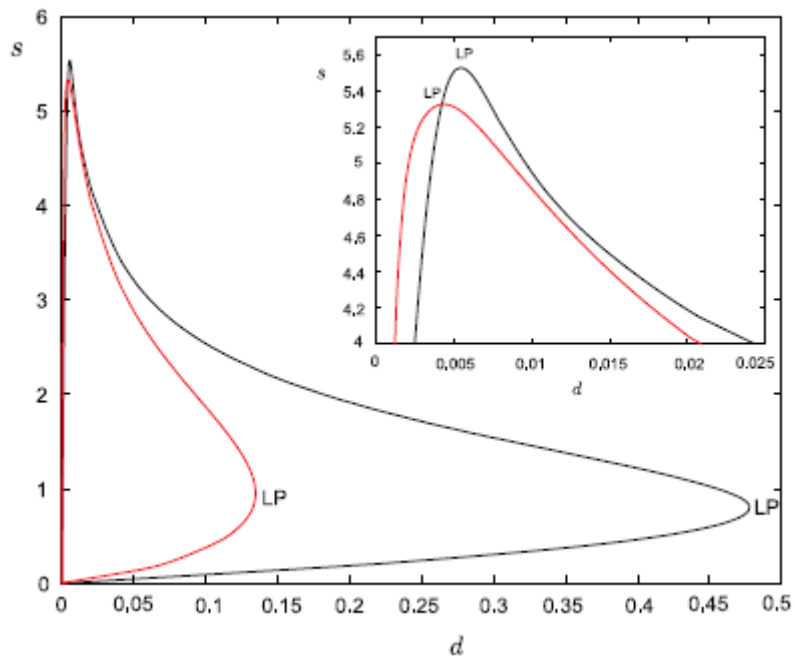


Figura 23: Velocidad de una onda solitaria intermitente en el modelo de una membrana resonante con espinas activas. Los parámetros son como en la figura 20. El cuadro interior es una vista ampliada de partes de la velocidad de las curvas mostrando los puntos límites para s . Imagen tomada de [5].

4.4. Estructuras dendríticas ramificadas

Vamos a considerar una estructura dendrítica ramificada arbitraria con una distribución discreta de espinas activas que están conectadas a cada rama (ver figura 24). Las dinámicas del voltaje de membrana $V_i(x, t)$ y la corriente resonante $I_i(x, t)$ con coordenada x en cada rama i están dadas en las ecuaciones (11)-(12).

La estructura de ramificación también requiere especificar las condiciones de frontera apropiadas en todos los nodos (puntos donde las ramas se conectan) y los terminales (nodos sin conexiones). Éstas son la continuidad del potencial y la conservación de corriente.

Asumiendo que $V_i(x, 0) = 0$ y $I_i(x, 0) = 0$ para todas las ramas, el voltaje en cada rama se establece como

$$V_i(x, t) = \frac{1}{cr_s} \sum_j \sum_{kj} \int_0^t G_{ij}(x, x_{kj}, t - t') \eta(t' - T_{kj}) dt'$$

donde k_j indica la k -ésima espina en la rama j y $G_{ij}(x, x_{kj}, t)$ es la función de Green en la estructura ramificada.

La función $\tilde{G}_{ij}(x, y, w) = \mathcal{L}[G_{ij}(x, y, t)]$ puede darse en términos de la función de Green $\tilde{G}(x, w)$ de una dendrita resonante infinita como sigue:

$$\tilde{G}_{ij}(x, y, w) = \sum_{trips} A_{trip}(w) \tilde{G}(L_{trip}(i, j, x, y, w), w)$$

con un número infinito de disparos de longitud L_{trip} y coeficientes de disparo A_{trip} .

Siguiendo nuestro primer enfoque para un cable infinito, los tiempos de disparo T_{kj} pueden encontrarse resolviendo el conjunto de condiciones de umbral

$$U_{nj}(t) = \mathcal{L}^{-1}[\tilde{U}_{nj}(w)] = h$$

para cada rama, donde las dinámicas U_{nj} para cada cabeza de espina se dan en

$$\hat{c} \frac{\partial U}{\partial t} = -\frac{U}{\hat{r}} + \frac{V - U}{r_s}.$$

La solución $V_i(x, t)$ puede entonces calcularse usando las representaciones de la transformada de Laplace de las funciones $G_{ij}(x, y, t)$ y $\eta(t)$ en

$$V_i(x, t) = \frac{1}{cr_s} \sum_j \sum_{kj} \int_0^t G_{ij}(x, x_{kj}, t - t') \eta(t' - T_{kj}) dt'$$

para encontrar $\tilde{V}_i(x, w)$ y finalmente realizar $\mathcal{L}^{-1}[\tilde{V}_i(x, w)]$.

Consideremos ahora un ejemplo como muestra la figura 25. Las espinas están distribuidas a lo largo de cada rama con un promedio de espaciado de espinas de $10 \mu m$. Los parámetros biofísicos a través del árbol están considerados ser los mismos (excepto por los coeficientes de difusión que varían de una rama a otra). Asumimos que una espina en la localización indicada por la flecha 1 en la figura 25 tiene un nivel de umbral más bajo para el mecanismo IF en su cabeza de espina que otras espinas y es fácilmente capaz de generar picos repetitivos.

En la figura 26 trazamos el voltaje de membrana como función del tiempo medido en la localización indicada por la flecha 2 en la figura 25. Se muestran ejemplos de perfiles de voltaje para el sistema con dendritas puramente pasivas (Figura 26A) y para el sistema con membrana resonante y dos elecciones diferentes para la inductancia L (Figuras 26B y 26C). Variando solo las propiedades de la membrana resonante somos capaces de observar diferentes patrones de disparo en el modelo.

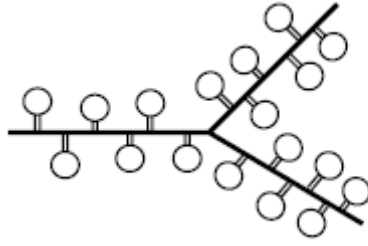


Figura 24: Diagrama esquemático de un árbol dendrítico con espinas activas. Imagen tomada de [5].

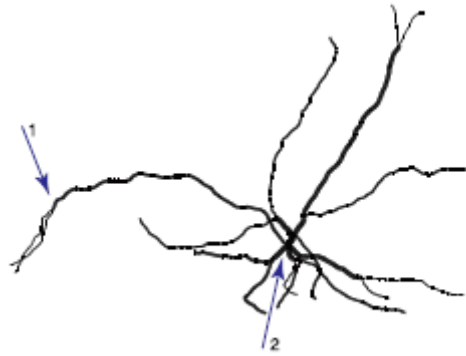


Figura 25: Ejemplo de geometría neural con 24 ramas dendríticas. La flecha 1 indica la localización de una espina con un nivel h de umbral bajo. La flecha 2 indica la localización en el árbol para los perfiles de voltaje mostrados en la figura 26. Imagen tomada de [5].

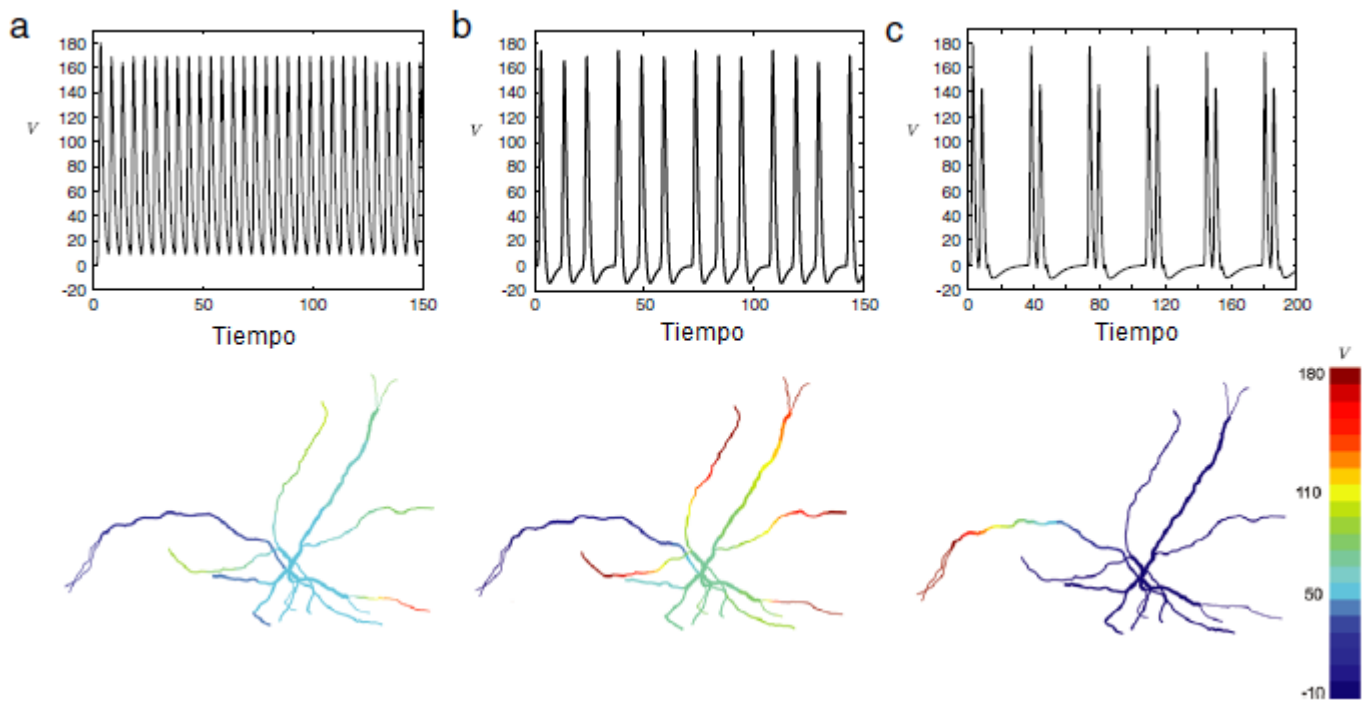


Figura 26: Arriba: Ejemplos de perfiles de voltaje en el lugar indicado por la flecha 2 en la figura 23. Abajo: Instantáneas del voltaje de membrana a lo largo del árbol en un tiempo $t = 50ms$. Imagen tomada de [5].

5. Conclusión

Considero este trabajo un extenso estudio sobre el comportamiento de las ondas viajeras y los impulsos nerviosos. En conclusión, una amplia revisión de los modelos existentes y los diferentes avances que se han hecho en este campo, dando una perspectiva y estudiando las neuronas a un nivel muy específico.

Como se dijo en el primer capítulo, se comenzó con el caso continuo, dando sus ecuaciones. Se hicieron además diferentes medidas en los nervios de seres vivos. Se recabaron datos sobre velocidades, influencia de mielina, variaciones de los parámetros implicados... Como ejemplo tenemos que la velocidad de un pulso viajero está en función de la densidad de la espina dorsal.

La forma en que las neuronas responden a los patrones espacio-temporales de las entradas sinápticas (sinapsis neuronal) depende, en gran medida, de las propiedades y densidades de canales de iones con voltaje.

Más adelante, se comprobó que lo que ocurría en la naturaleza se acercaba más a una visión discreta. Se extrajeron las ecuaciones comentadas en el capítulo 3, estudiando las variaciones respecto a diferentes parámetros. Y se aplicaron varios modelos en el estudio de las ondas, en especial el modelo de disparo. También estudiamos las estructuras dendríticas ramificadas arbitrarias con una distribución discreta de espinas activas que están conectadas a cada rama, puesto que ya se conocían sus ecuaciones e ilustramos esto con imágenes de su geometría y su voltaje.

El modelo Punta-Difuso-Punta (Spike-Difuse-Spike, SDS) es un sistema para describir la propagación de la onda dendrítica en la espina dorsal, y admite análisis matemático además de soportar pulsos solitarios y ondas viajeras periódicas. Se ha considerado un cable dendrítico infinito sin ramificaciones con membrana resonante, y una distribución de las espinas a lo largo de todo el cable.

Es interesante especialmente el modelo de disparo porque se puede contrastar fácilmente caso discreto y continuo. En el caso continuo tratamos una distribución constante de la espina $\rho(x)$ para todo x , y, por el contrario, en el discreto se asume que las espinas están conectadas al cable en los puntos discretos x_n con la función de distribución $\rho(x)$ en la ecuación $\rho(x) = \sum_{n \in \Gamma} \delta(x - x_n)$ donde Γ es un conjunto discreto que

pone índices a las espinas. Como hemos visto, la variación de propiedades resonantes de la membrana neutral en el mismo sistema podría conducir a diferentes tipos de actividades de disparo.

Apéndice A: Pulso singular, caso II

Definiendo las soluciones de $I(\xi)$ y $V(\xi)$ en cada intervalo de ξ por $I_i(\xi)$ y $V_i(\xi)$, para $i = 1, 2, 3$, las condiciones de continuidad producen el siguiente conjunto de ecuaciones:

$$I_1(0) = I_2(0), I_2(\tau_s) = I_3(\tau_s), V_1(0) = V_2(0), V_2(\tau_s) = V_3(\tau_s), V_{1\xi}(0) = V_{2\xi}(0), V_{2\xi}(\tau_s) = V_{3\xi}(\tau_s).$$

Entonces los coeficientes c_1, \dots, c_6 pueden establecerse desde el sistema de ecuaciones lineales $AC = B$, donde $C = (\overline{c_1}, \overline{c_2}, \overline{c_3}, \overline{c_4}, \overline{c_5}, \overline{c_6})^T$, $B = (Q, -Q, rQ, -rQ, 0, 0)^T$, y los elementos de la matriz A, llamados a_{ij} , se definen como sigue:

$$\begin{aligned} a_{11} &= 1, a_{12} = -1, a_{13} = -1, a_{14} = 0, a_{15} = 0, a_{16} = 0, a_{21} = 0, a_{22} = e^{\lambda_1 \tau_s}, a_{23} = e^{\alpha \tau_s} \cos(\beta \tau_s), \\ a_{23} &= e^{\alpha \tau_s} \sin(\beta \tau_s), a_{25} = -a_{23}, a_{26} = -a_{24}, a_{31} = L\lambda_1 + r, a_{32} = -a_{31}, a_{31} = -(L\alpha_1 + r), \\ a_{34} &= -L\beta, a_{35} = 0, a_{36} = 0, a_{41} = 0, a_{42} = e^{\lambda_1 \tau_s} (L\lambda_1 + r), a_{43} = e^{\alpha \tau_s} [\cos(\beta \tau_s)(L\alpha + r) - L\beta \sin(\beta \tau_s)], \\ a_{44} &= e^{\alpha \tau_s} [\sin(\beta \tau_s)(L\alpha + r) + L\beta \cos(\beta \tau_s)], a_{45} = -a_{43}, a_{46} = -a_{44}, a_{51} = \lambda_1 (L\lambda_1 + r), \\ a_{52} &= -a_{51} = 1, a_{53} = L(\beta^2 - \alpha^2) - r\alpha, a_{54} = -\beta(2L\alpha + r), a_{55} = 0, a_{56} = 0, a_{61} = 0, \\ a_{62} &= e^{\lambda_1 \tau_s} \lambda_1 (L\lambda_1 + r), a_{63} = e^{\alpha \tau_s} [(L\alpha^2 - L\beta^2 + r\alpha) \cos(\beta \tau_s) - (2L\alpha\beta) \sin(\beta \tau_s)], \\ a_{64} &= e^{\alpha \tau_s} [(L\alpha^2 - L\beta^2 + r\alpha) \sin(\beta \tau_s) + (2L\alpha\beta) \cos(\beta \tau_s)], a_{65} = -a_{63}, a_{66} = -a_{64}. \end{aligned}$$

Apéndice B: Pulso doble, caso II

$$I(\xi) = \begin{cases} \overline{c_1} e^{\lambda_1 \xi}, & -\infty < \xi \leq 0 \\ \overline{c_2} e^{\lambda_1 \xi} + e^{\alpha \xi} [\overline{c_3} \cos(\beta \xi) + \overline{c_4} \sin(\beta \xi)] + Q, & 0 \leq \xi \leq \tau_s \\ \overline{c_5} e^{\lambda_1 \xi} + e^{\alpha \xi} [\overline{c_6} \cos(\beta \xi) + \overline{c_7} \sin(\beta \xi)], & \tau_s \leq \xi \leq \Delta \\ \overline{c_8} e^{\lambda_1 \xi} + e^{\alpha \xi} [\overline{c_9} \cos(\beta \xi) + \overline{c_{10}} \sin(\beta \xi)] + Q, & \Delta \leq \xi \leq \Delta + \tau_s \\ e^{\alpha \xi} [\overline{c_{11}} \cos(\beta \xi) + \overline{c_{12}} \sin(\beta \xi)], & \Delta + \tau_s \leq \xi < \infty \end{cases} \quad (23)$$

Los coeficientes desconocidos $\overline{c_1}, \dots, \overline{c_{12}}$ (así como c_1, \dots, c_{12} de la ecuación (13) para el caso I) pueden establecerse desde las ecuaciones que aseguran la continuidad en cada intervalo de ξ :

$$\begin{aligned} I_1(0) &= I_2(0), I_2(\tau_s) = I_3(\tau_s), I_3(\Delta) = I_4(\Delta), I_4(\Delta + \tau_s) = I_5(\Delta + \tau_s), V_1(0) = V_2(0), \\ V_2(\tau_s) &= V_3(\tau_s), V_3(\Delta) = V_4(\Delta), V_4(\Delta + \tau_s) = V_5(\Delta + \tau_s), V_{1\xi}(0) = V_{2\xi}(0), V_{2\xi}(\tau_s) = V_{3\xi}(\tau_s), \\ V_{3\xi}(\Delta) &= V_{4\xi}(\Delta), V_{4\xi}(\Delta + \tau_s) = V_{5\xi}(\Delta + \tau_s). \end{aligned}$$

La ecuación (17) para el caso II toma la forma

$$\begin{aligned} h = \frac{1}{\hat{c}r_s} & \left(\frac{\overline{c_5}(e^{\lambda_1 \Delta} - e^{\lambda_1 \tau_s + \epsilon_0(\tau_s - \Delta)})(L\lambda_1 + r)}{\lambda_1 + \epsilon_0} + Q_1[e^{\alpha \Delta}((\alpha + \epsilon_0) \cos(\beta \Delta) + \beta \sin(\beta \Delta)) \right. \\ & \left. - e^{\alpha \tau_s + \epsilon_0(\tau_s - \Delta)}((\alpha + \epsilon_0) \cos(\beta \tau_s) + \beta \sin(\beta \tau_s))] \right. \\ & \left. + Q_2[e^{\alpha \Delta}((\alpha + \epsilon_0) \sin(\beta \Delta) + \beta \cos(\beta \Delta)) \right. \\ & \left. - e^{\alpha \tau_s + \epsilon_0(\tau_s - \Delta)}((\alpha + \epsilon_0) \sin(\beta \tau_s) + \beta \cos(\beta \tau_s))] \right) \end{aligned}$$

$$\text{donde } Q_1 = \frac{\overline{c_6}(L\alpha + r) + c_7 L\beta}{(\alpha + \epsilon_0)^2 + \beta^2}, \quad Q_2 = \frac{\overline{c_7}(L\alpha + r) + c_6 L\beta}{(\alpha + \epsilon_0)^2 + \beta^2}.$$

Apéndice C: Onda periódica, caso II

$$I(\xi) = \begin{cases} \overline{c_1} e^{\lambda_1 \xi} + e^{\alpha \xi} [\overline{c_2} \cos(\beta \xi) + \overline{c_3} \sin(\beta \xi)] + Q, & 0 \leq \xi \leq \tau_s \\ \overline{c_4} e^{\lambda_1 \xi} + e^{\alpha \xi} [\overline{c_5} \cos(\beta \xi) + \overline{c_6} \sin(\beta \xi)] + Q, & \tau_s \leq \xi \leq \Delta \end{cases} \quad (24)$$

Los coeficientes desconocidos $\overline{c_1}, \dots, \overline{c_6}$ (así como c_1, \dots, c_6 en la ecuación (19) para el caso I) pueden establecerse desde la continuidad y periodicidad de la solución, es decir, resolviendo simultáneamente las siguientes ecuaciones:

$$I_1(0) = I_2(\Delta), I_1(\tau_s) = I_2(\tau_s), V_1(0) = V_2(\Delta), V_1(\tau_s) = V_2(\tau_s), V_{1\xi}(0) = V_{2\xi}(0), V_{1\xi}(\tau_s) = V_{2\xi}(\tau_s).$$

Apéndice D: teoría cinemática

Seguendo R.N Miller, J. Rinzel (1981) (ver [19]), el desarrollo de ondas viajeras periódicas nos da

$$\frac{dT^n}{dx} = \frac{1}{s(\Delta^n)}$$

$$\Delta^n(x) = T^n(x) - T^{n-1}(x)$$

Para el análisis de la estabilidad lineal consideramos perturbaciones locales de los tiempos de disparo como

$$T^n(x) \rightarrow T^n(x) + g^n(x).$$

Una onda de propagación de periodo Δ es estable si bajo perturbación el sistema converge a una solución imperturbable, es decir, $g^n(x) \rightarrow 0$ cuando $x \rightarrow \infty$. Si insertamos la solución perturbada en la ecuación cinemática anterior obtenemos:

$$\frac{dg^n(x)}{dx} = -\frac{s'(\Delta)}{s^2(\Delta)}[g^n(x) - g^{n-1}(x)]. \quad (25)$$

Así, un análisis de estabilidad lineal en la ecuación cinemática muestra que una solución de onda periódica con periodo Δ es estable si $s'(\Delta) > 0$.¹

¹Estos apéndices están obtenidos de [5]

Agradecimientos

Quiero agradecer principalmente a mi tutora, Ana Carpio, por aceptar desde el primer momento mis planes y mostrarse abierta. Por su dedicación, corrección y ayuda en este trabajo.

A J. M. Gamboa, porque desde mi primer año de carrera apostó por mí. Gracias.
De cada profesor que tuve el gusto de conocer y admirar siempre llevaré conmigo una enseñanza.

A J. Tabuenca, quien me supo transmitir lo gratificante de la enseñanza de las matemáticas y me animó a estudiar esta carrera.

A mi familia y amigos, los que están y los que no, porque siempre vieron en mí la futura matemática que soy ahora.

Referencias

- [1] J.SNEYD J. KEENER. *Mathematical Physiology-System physiology*, volume 8/I. Interdisciplinary Applied Mathematics, Springer. Segunda edición., 2008.
- [2] ARTHUR DAVID SNIDER R. KENT NAGLE, EDWARD B. SAFF. Ecuaciones diferenciales y problemas con valores en la frontera. *Pearson. Addison Wesley. Cuarta edición.*, 2004.
- [3] L. L. BONILLA A. CARPIO. Pulse propagation in discrete systems of coupled excitable cells. *SIAM J. Appl. Math.*, 63, No.2:619–635, 2002.
- [4] L. L. BONILLA A. CARPIO. Wave front depinning transitions in discrete one-dimensional reaction diffusion equations. *Phys. Rev. Lett*, 86:6034–6037, 2001.
- [5] Y. TIMOFEEVA. Travelling waves in a model of quasi-active dendrites with active spines. *Elsevier. Physica D*, 239:494–503, 2010.
- [6] P.C. BRESSLOFF S. COOMBES. Solitary waves in a model of dendritic cable with active spines. *SIAM J. Appl. Math*, 61, No.2:432–453, 2000.
- [7] J. B. KELLER J. RINZEL. Traveling wave solutions of a nerve conduction equation. *Biophysical Journal*, 13:1313–1337, 1973.
- [8] C. K. R. T. JONES. Stability of the traveling wave solutions of the fitzhugh–nagumo system. *Transactions of the American Mathematical Society*, 286:431–469, 1984.
- [9] E. YANAGIDA. Stability of fast travelling pulse solutions of the fitzhugh–nagumo equation. *Journal of Mathematical Biology*, 22:81–104, 1985.
- [10] K. MAGINU. Geometrical characteristics associated with stability and bifurcations of periodic travelling waves in reaction–diffusion equations. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 45:750–774, 1985.
- [11] A. F. HUXLEY A. L. HODGKIN. Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 116:449–472, 1952.
- [12] A. F. HUXLEY A. L. HODGKIN. The components of membrane conductance in the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 116:473–496, 1952.
- [13] A. F. HUXLEY A. L. HODGKIN. The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of loligo. *Journal of Physiology*, 116:497–506, 1952.
- [14] A. F. HUXLEY A. L. HODGKIN. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *Journal of Physiology*, 117:500–544, 1952.
- [15] S. P. HASTINGS. The existence of progressive wave solutions to the hodgkin–huxley equations. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, 60:229–257, 1975.
- [16] G. CARPENTER. A geometric approach to singular perturbation problems with applications to nerve impulse equations. *Journal of Differential Equations*, 23:335–367, 1977.
- [17] J. P. KEENER. Propagation and its failure in coupled systems of discrete excitable cells. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 47:556–572, 1987.
- [18] T. ERNEUX V. BOOTH. Understanding propagation failure as a slow capture near a limit point. *SIAM J. Appl. Math*, 55:1372–1389, 1995.
- [19] J. RINZEL R.N. MILLER. The dependence of impulse propagation speed on firing frequency, dispersion, for the hodgkinhuxley model. *Biophys. J.*, 34:227–259, 1981.